Dr. VIRGINIA BOBULESCU

Dr. O. C. MUNGIU

FARMACOLOGIE

– Lucrări practice –

I. M. F. IAȘI
1980

Scanned with OKEN Scanner

I N S T I T U T U L D E M E D I C I N A S I F A R M A C I E
I A S I
DISCIPLINA DE FARMACOLOGIE
CONF.DR. SAVA DUMITRESCU

L U C R A R I P R A C T I C E
DE
F A R M A C O L O G I E

DR.VIRGINIA BOBULESCU, DR.OSTIN-COSTEL MUNGIU

LITOGRAFIA I.M.F. IAŞI
- 1 9 8 0 -

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

F A R M A C O G R A F I E

Pag.

I. Noţiuni introductive 1
II. Formele medicamentoase 8
A. Forme medicamentoase administrate pe cale orală 8
B. Forme medicamentoase administrate la nivelul mucoasei bucale şi faringo-bronşice 14
C. Forme medicamentoase destinate căii conjunctivale 16
D. Forme medicamentoase administrate pe calea auriculară 16
E. Forme medicamentoase pentru calea nazală . . . 17
F. Forme medicamentoase administrate pe calea intrarectală 18
G. Forme medicamentoase administrate pe calea vaginală şi uretrală 18
H. Forme medicamentoase pentru administrarea cutanată 19
I. Forme medicamentoase administrate parenteral . 23
III. Doze - unităţi de măsură 26
A. Dozele medicamentoase 26
B. Unităţi de măsură utilizate la prepararea şi administrarea medicamentelor 29
IV. Redactarea reţetei 31
A. Regulile generale de prescriere a unui medicament magistral 32
B. Regulile generale de prescriere a unui medicament oficinal 59
C. Regulile generale de prescriere a unui medicament tipizat 60
D. Prescrierea pe reţetă a două sau mai multe medicamente 68

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

E. Administrarea unui medicament în funcţie de greutatea corporală 69
F. Prescrierea unui medicament în funcţie de an de vîrstă 70

F A R M A C O D I N A M I E

I. Medicamente cu acţiune la nivelul sistemului nervos vegetativ 71
A. Parasimpatomimetice 72
B. Parasimpatolitice 81
C. Ganglionare 87
D. Simpatomimetice 101
E. Simpatolitice 115
II. Histamina si antihistaminicele 120
III. Medicamente cu acţiune asupra aparatului cardio-vascular 123
A. Tonice cardiace 123
B. Antiaritmice 126
C. Medicamente cu acţiune vasodilatatoare . . . 127
IV. Medicamente cu acţiune asupra sîngelui 130
V. Diuretice 133
VI. Medicamente cu acţiune asupra activităţii motorii intestinale (Spastice şi Spasmolitice) 134
VII. Medicamente cu acţiune la nivelul uterului 139
VIII. Medicamente cu acţiune asupra sistemului nervos motor 142
A. Curarizante 142
B. Miorelaxante centrale 144
IX. Medicamente care influenţează sensibilitatea dureroasă 145
A. Anestezice locale 145
B. Analgetice-antipiretice-antiinflamatoare . . 148
C. Analgetice narcotice 151
X. Anestezice generale 155
XI. Hipnotice 164
XII. Anticonvulsivante 168
XIII. Neuroleptice şi tranchilizante 171

Scanned with OKEN Scanner

		Pag.
XIV.	Excitante ale sistemului nervos central	181
XV.	Hormonii	185
XVI.	Antiseptice si dezinfectante	189
XVII.	Chimioterapice şi antibiotice	191
XVIII.	Determinarea toxicităţii şi eficacităţii unei substanţe	197
XIX.	Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de diverşi factori	203
XX.	Anexa 1. Nomograma	207
	2. Prescurtări în prescrierea medicamentelor	208
	3. Administrarea substanţelor la animalele de laborator	209
	4. Anestezia generală la animalele de laborator	210
	5. Distribuţia t-ului	211

FARMACOGRAFIE

I. NOTIUNI INTRODUCTIVE

Farmacologia este ştiinţa care se ocupă de toate aspectele interacţiunii dintre biosisteme şi substanţele chimice, proprietăţile fizico-chimice şi utilizările biologice ale substanţelor studiate şi de unele aspecte privind sursa substanţelor farmacologic active.

Farmacologia studiază relaţiile de cauzalitate şi legile după care se desfăşoară fenomenele din cadrul domeniului ei de studiu.

Domeniul de studiu al farmacologiei este împărţit în mai multe ramuri:

- Farmacodinamia - studiaza acţiunile şi mecanismele de acţiune ale agenţilor chimici, asupra biosistemelor, la toate nivelele (molecular, subcelular, celular, organ, organism, colectivităţi de organisme), urmărind definirea relaţiilor de cauzalitate şi legităţilor din cadrul fenomenelor studiate;
- Farmacocinetica - studiază influenţa sistemelor biologice asupra agenţilor chimici, urmărind deci absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea substanţelor cu care a venit în contact organismul;
- Toxicologia - studiază efectele toxice ale substanţelor (medicamente, otrăvuri, substanţe folosite în industrie, toxice de luptă, etc), precum şi diagnosticul şi tratamentul intoxicaţiilor;
- Farmacoterapia - are ca obiect aplicarea medicamentelor în scopul prevenirii, vindecării sau ameliorării bolilor şi în scopul stabilirii diagnosticului.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a dat pentru medicamente mai multe definiţii. Una dintre acestea este formulată astfel: medicamentele sînt substanţe sau amestecuri de substanţe, biologic

active, care potrivit datelor ştiinţei medicale, atunci cînd sînt folosite conform regulilor, permit:

a. recunoaşterea, prevenirea, îndepărtarea sau atenuarea unor simptome patologice;

b. identificarea sau influenţarea structurilor unor organe, a unor funcţii organice sau a comportamentului în măsura în care toate acestea servesc unui scop medical, în medicina umană sau veterinară.

- Farmacografia - stabileşte regulile de prescriere a medicamentelor, modul în care trebuie formulate prescripţiile (reţetele) medicale, ea cerînd între altele, cunoştinţe asupra dozelor, modului de administrare, formelor şi incompatibilităţilor medicamentoase.

In funcţie de caracterul general sau particular al noţiunilor, farmacologia poate fi împărţită în farmacologie generală şi farmacologie specială:

- Farmacologia generală - studiază legile după care se desfăşoară acţiunile substanţelor farmacologic active şi elaborează bazele teoretice ale farmacologiei;

- Farmacologia specială - se ocupă cu studiul individual al substanţelor farmacologic active.

Cu timpul, o serie de probleme studiate iniţial în cadrul farmacologiei s-au desprins ca ramuri de sine stătătoare:

- Farmacologia experimentală - cercetează pe animale proprietăţile substanţelor noi cu potenţial terapeutic sau aprofundează studiile în legătură cu medicamentele intrate deja în terapeutică;

- Farmacologia clinică - verifică la om datele stabilite experimental, fie că este vorba de medicamente noi, indicaţii noi, aspecte farmacocinetice noi, forme de condiţionare noi sau posibilităţi de asociere;

- Farmacognozia - studiază originea şi proprietăţile fizico-chimice ale medicamentelor de natură vegetală, animală sau minerală precum şi recunoaşterea lor, principiile active conţinute şi reacţiile de recunoaştere;

- Chimia farmaceutică - se ocupă de structura chimică a medicamentelor, de sinteza şi biosinteza medicamentelor, de extragerea şi purificarea substanţelor active din plante şi ţesuturi animale.

Folosirea substanţelor medicamentoase în practica medicală este reglementată prin lege.

Farmacopeele sînt coduri oficiale, care în fiecare ţară stabilesc denumirea, condiţiile de calitate şi regulile de preparare, control, conservare şi prescriere a medicamentelor.

In prezent, în ţara noastră, este în vigoare Farmacopeea Română ediţia IX.

In farmacopei sînt cuprinse substanţe folosite în farmacie pentru prepararea medicamentelor şi dintre medicamentele fabricate industrial numai acele ce conţin o singură substanţă activă şi care se bucură de o utilizare mai largă în ţara respectivă. In ţările ce posedă o industrie farmaceutică, se trec în farmacopee în special medicamentele fabricate de respectiva industrie, deseori numai substanţa activă, nu şi toate formele farmaceutice utilizate.

Farmacopeele mai conţin şi :

a. monografii generale ce trasează liniile directoare privind prepararea formelor farmaceutice în farmacii şi în industrie şi stabilesc condiţiile generale de calitate;

b. metode generale folosite în controlul medicamentelor;

c. condiţiile de calitate a reactivilor folosiţi pentru controlul calităţii medicamentelor;

d. tabele cu indicaţii asupra toxicităţii medicamentelor, doze maxime ce pot fi prescrise, etc.

Deoarece farmacopeele se tipăresc la cîţiva ani, periodic apar suplimente ce vin să completeze cu date noi ediţia existentă, date ce vor fi incluse ulterior în următoarea ediţie.

Anual, se elaborează tot cu caracter de lege „Nomenclatorul de medicamente şi produse biologice de uz uman", în care sînt înscrise toate substanţele medicamentoase şi specialităţile farmaceutice din ţară şi din import, admise a fi folosite în practica medicală, cît şi substanţele şi preparatele farmaceutice scoase din uz.

Trebuie făcută diferenţa între medicament şi toxic.

O altă definiţie a O.M.S., arată că: medicament este orice substanţă sau produs folosit, sau pentru care există intenţia de a fi folosit pentru a modifica sau explora sisteme biologice sau stări patologice, spre folosul celui căruia îi este administrat.

Prin toxic sau otravă se înţelege, în general, orice substan-

tă concepută sau aleasă în scopul de a cauza tulburări funcţionale, leziuni organice sau moartea organismului care vine în contact cu ea.

De reţinut că orice medicament administrat în cantitate mai mare decît cea permisă sau în condiţii necorespunzătoare poate deveni un toxic. De asemenea, nenumărate substanţe folosite în procesele de producţie au efecte toxice dacă sînt lăsate să pătrundă în organism în cantităţi mai mari decît prevăd normele de securitate a muncii.

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii:

1) După <u>sursa de obţinere</u> se diferenţiaza medicamente naturale, semisintetice şi sintetice:

a. Medicamentele <u>naturale</u> sînt luate din regnul animal (organe, ţesuturi), regnul vegetal (rădăcini, frunze, flori etc) sau regnul mineral (clorura de sodiu). Ca medicamente naturale se pot folosi,fie produsul brut luat ca atare din natură,fie numai partea activă din produs. Orice produs brut folosit ca medicament poartă denumirea de <u>drog</u> (ex. pulberea de frunze de digitalis).

Componentele active din droguri, responsabile de efectele farmacologice căutate, se numesc <u>principii active</u> şi pot fi extrase din droguri fiind condiţionate apoi ca medicamente (ex. digitoxina este un principiu activ extras din frunzele de digitalis).

După structura chimică, proprietăţile fizico-chimice şi biologice, principiile active extrase din drogurile vegetale se pot grupa în mai multe categorii:

- <u>Alcaloizi</u> - sînt produşi organici bazici ce conţin azot.In soluţie, au o reacţie slab alcalină de unde le vine şi numele. Cu acizii formează săruri, prin adiţie la gruparea azotată. Bazele libere sînt solubile în solvenţi organici iar sărurile sînt hidrosolubile. Majoritatea alcaloizilor sînt solizi (ex. morfina, codeina, folosite pentru suprimarea durerii, tusei) iar unii sînt lichizi (cei neoxigenaţi ex. nicotina, din frunzele de tutun). Toţi alcaloizii au gust amar, iar cu acidul tanic dau un precipitat inactiv, aceasta acţionînd ca un antidot nespecific. Denumirea alcaloizilor se termină în „ină" ex. morfină, atropină, cocaină, etc.

- <u>Glicozizi</u> - sînt produşi de condensare a unui component glucidic cu o moleculă de altă natură numit aglicon sau genină

(ex. glicozizii din frunzele de digitalis, utili în insuficienţa cardiacă).

- Saponine - sînt glicozizi cu nucleu steroidic care au proprietăţi tensioactive, emulsionante, detergente şi hemolizante(ex. principiile active din rădăcina de „Saponaria officinalis" sau săpunariţa, folosită ca expectorant).

- Taninuri vegetale - sînt glicozide naturale ce conţin în moleculă polimeri ai diferiţilor acizi hidroxibenzoici. Precipită reversibil cu alcaloizii, glicozizii, metalele grele şi albuminele (ex.taninul din coaja de stejar, florile de tei, etc).

- Substanţe mucilaginoase - sînt principii active de origini şi structuri chimice diferite. Mucilagiile vegetale sînt de obicei zaharuri complexe de consistenţă gumoasă (guma arabică, seminţele de in, amidonurile); cele de natură animală au structură mucopolizaharidică sau mucoproteică (mucinele, gelatina, albuşul de ou). Toate substanţele mucilaginoase sînt macromolecule vîscoase, aderente şi filante care cu apa formează geluri sau soluţii coloidale.

- Substanţe amare - se găsesc în multe droguri vegetale (ex. în coaja de China, rădăcina de genţiana, etc).

- Uleiuri volatile - compuşi cu structuri diferite dar cu proprietăţi fizice comune: miros aromatic, solubili în alcool, nu lasă pată pe hîrtie (spre deosebire de uleiul gras), ex.uleiul de eucalipt, de mentă, etc.

b. Medicamente de semisinteză se obţin prin modificări aduse în structura chimică a substanţelor medicamentoase naturale (ex.ampicilina este o penicilină de semisinteză).

c. Medicamente sintetice sînt acelea preparate prin sinteză în laborator (ex.sulfamidele, acidul acetil-salicilic, etc).

2) După modul de preparare, medicamentele se clasifică în:

a. Medicamente magistrale sînt acelea a căror compoziţie este indicată pe reţetă de către medic, iar farmacistul le execută pe baza datelor înscrise în farmacopee şi conform regulilor de tehnică farmaceutică;

b. Medicamente oficinale sînt acelea care se găsesc gata preparate în farmacie, după formula dată în farmacopee. Cînd se prescriu într-o reţetă li se trece numai denumirea oficinală şi cantitatea, fără să se mai specifice toate componentele (ex.glicerină

boraxată);

c. Medicamente tipizate sau specialităţi farmaceutice de asemenea se găsesc gata preparate în farmacie. Acestea au o formulă fixă, în funcţie de necesităţile terapeutice şi sînt preparate pe cale industrială. Medicamentele tipizate au trei denumiri:

- denumirea comercială (ND= nume depus, R = registrēd) dată de fabrica de medicamente producătoare şi care nu trebuie să coincidă cu denumirile date de alte fabrici de medicamente;

- denumirea comună internaţională (DCI) care se trece în prospect imediat după cea comercială;

- denumirea chimică, formula chimică ce se trece după primele două, între paranteze.

3) După componenţă sînt:

a. Medicamente simple, acelea care conţin o singură substanţă activă;

b. Medicamente compuse, acelea care conţin două sau mai multe substanţe active.

4) După gradul de toxicitate, medicamentele se împart în trei grupe, prevăzute în farmacopee, iar în farmacie sau laborator au un regim de păstrare, manipulare şi eliberare diferit:

a. Toxice („Venena") sînt denumite substanţele foarte active şi foarte toxice, între care intră şi acelea care provocă toxicomanii (ex. morfina, cocaina, etc). Acestea se păstrează în ambalaje cu etichete scrise cu litere albe pe fond negru şi cu o eticheta cu cap de mort. Se eliberează cu reţete speciale cu „timbru sec".

b. Eroice („Separanda") sînt substanţe foarte active care se păstrează separat şi sînt etichetate cu litere roşii pe fond alb (ex. extract de belladona);

c. Anodine, obişnuite, au activitate şi toxicitate redusă. Acestea sînt etichetate cu litere negre pe rond alb iar chenarul este albastru sau negru pentru acelea care se administrează pe cale orală, chenarul roşu pentru uz extern şi cu specificaţia „extern" şi chenarul galben pentru soluţii sterile injectabile.

5) După consistenţă se diferenţiază în:

a. solide

b. semisolide

c. lichide.

6) După modul de prezentare în vederea administrării pot fi:

a. Forme medicamentoase divizate în doze parţiale (ex. comprimate, supozitoare, fiole etc);

b. Forme medicamentoase nedivizate dar care şi le divizează bolnavul în doze parţiale cu lingura sau linguriţa (ex. sirop expectorant);

c. Forme medicamentoase care nu necesită divizarea (ex.unguent, colutoriu, etc).

7) După calea de administrare medicamentele se împart în:

a. Medicamente pentru uz intern, care se administrează pe cale orală;

b. Medicamente pentru uz extern, care se aplică pe tegumente sau mucoase;

c. Medicamente pentru uz parenteral, sau injectabile, care sînt introduse în organism printr-o cale artificială creată cu acul de seringă sau prin implantare.

Indiferent de origine, orice substanţă medicamentoasă ca să poată fi folosită, adică administrată la bolnav, trebuie dată sub o anumită formă farmaceutică sau preparat medicamentos.

In componenţa oricărui preparat medicamentos intră una sau mai multe substanţe active, substanţe ajutătoare sau corective şi veniculе sau excipienţi.

O aceeaşi substanţă medicamentoasă poate fi condiţionată sub diferite forme medicamentoase şi poate fi administrată pe una sau mai multe căi de administrare, în funcţie de capacitatea ei de a străbate diversele bariere pînă la locul de acţiune fără a fi inactivată pe parcurs (ex. penicilina G, fiind inactivată în mediul acid al stomacului, se administrează numai pe cale injectabilă în timp ce cloramfenicolul se poate administra şi pe cale injectabilă şi pe cale orală, fie sub formă de drajeuri fie sub formă de sirop).

Pentru uşurinţa studiului, prezentarea formelor farmaceutice sub care pot fi administrate substanţele medicamentoase este făcută luîndu-se drept criteriu calea de administrare şi consistenţa formei medicamentoase.

II. FORMELE MEDICAMENTOASE

A. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PE CALE ORALA

a) Forme medicamentoase lichide.

Formele medicamentoase lichide, după excipientul folosit, pot fi soluţii apoase, alcoolice, uleioase. După modul de preparare aceste soluţii pot fi obţinute prin simplă dizolvare a substanţei active şi ajutătoare în solvent sau pot fi soluţii extractive, cînd principiile active sînt extrase cu solventul respectiv prin procedee tehnologice mai laborioase.

1. Poţiunea este forma medicamentoasă lichidă obţinută prin dizolvarea substanţelor active în excipient, care este totdeauna apa distilată. Pentru corectarea gustului se adaugă sirop în proporţie de 20%, făcînd excepţie poţiunile indicate pentru calmarea greţurilor şi vărsăturilor sau pentru stimularea apetitului. Dacă poţiunea conţine substanţe iritante ale tractusului digestiv, se adaugă un al doilea corectiv, mucilagiu 20%. Se administrează cu lingura sau linguriţa.

2. Hidrolatul sau apa aromatică este o soluţie apoasă de uleiuri volatile obţinută prin dizolvarea în apă a uleiului volatil. Este alterabilă şi de aceea se adaugă Nipagin 0,05%. Se foloseşte pentru corectarea gustului sau mirosului la alte forme medicamentoase (ex. apa de mentă).

3. Siropul este o soluţie apoasă concentrată de zahăr, cu conţinutul 2/3 zahăr şi 1/3 apă. Se foloseşte ca excipient pentru unele substanţe active, rezultînd siropul medicamentos (ex. sirop expectorant), sau drept corectiv al gustului la alte forme farmaceutice (ex. poţiune, infuzie, decoct).

4. Maceratul rezultă din amestecarea unui produs vegetal, uscat şi mărunţit, cu cantitatea necesară de solvent şi menţinut la temperatura camerii timpul indicat. Apoi se separă soluţia extractivă de reziduu prin filtrare. Este un procedeu avantajos pentru că evită alterarea principiilor active sensibile la căldură, dar nu asigură o extracţie completă. Ca solvenţi se folosesc apa sau alco-

olul şi este o operaţie preliminară la prepararea altor forme medicamentoase (infuzia, decoctul).

X 5. Infuzia este forma medicamentoasă lichidă care conţine principii active, termostabile şi greu solubile la rece, extrase din droguri vegetale cu ţesuturi mai moi, prin procedeul de infuzare. Drogul mărunţit se macerează timp de 5 minute cu 3 părţi din apa necesară preparării infuziei. Restul de apă este clocotită şi se adaugă peste amestec după trecerea timpului de macerare. Amestecul se menţine în baie de apă la fierbere timp de 5 minute apoi se lasă 30 minute la temperatura camerei, după care se filtrează. Se prepară pentru 48-72 ore şi se adaugă Nipagin 0,1%, pentru conservare şi sirop în proporţie de 20%, cu aceleaşi excepţii ca şi la poţiune. Se administrează cu lingura sau linguriţa.

6. Decoctul se prepară ca şi infuzia cu diferenţa ca se menţine în baia de apă la fierbere timp de 30 minute şi se filtrează fierbinte. De asemenea primeşte Nipagin şi sirop cu aceleaşi menţiuni ca la infuzie şi se administrează cu lingura sau linguriţa.

7. Mucilagiile sînt soluţii coloidale apoase de macromolecule naturale, de semisinteză sau sinteză. Se obţin fie prin dizolvare în apă rece sau caldă, fie prin extracţie. Se conservă cu Nipagin 0,1% şi se folosesc la prepararea altor forme medicamentoase ca omogenizator, protector (poţiune, infuzie, decoct, emulsie, suspensie) sau pot fi folosite ca excipient (ex. la pilule). Exemple de mucilagii: guma arabică, agar-agar, pectina, alginat de sodiu, metilceluloza, carboximetilceluloza, polivinilpirolidona, amidonurile, etc.

8. Suspensiile sînt soluţii medicamentoase care conţin substanţe active, solide, insolubile, foarte fin pulverizate şi uniform dispersate în excipient (apa, alcoolul, glicolii). Ca agenţi de dispersie se folosesc mucilagii, gelatina, laptele degresat. Trebuie să fie fluid şi să aibă un gust plăcut (ex. sulfat de bariu pro Röntgen, cloramfenicol palmitat). Sînt suspensii şi pentru uz extern.

9. Emulsii pentru uz intern sînt preparate farmaceutice constituite din două sau mai multe lichide nemiscibile care, amestecate în anumite condiţii şi cu ajutorul agenţilor de dispersie - emulgatori - produc un lichid lăptos, de aspect omogen, ex. emulsia

ulei/apă. Ca emulgatoripot fi folosite gumele, mucilagiile, amidonurile, substanţe sintetice. Se alterează repede, de aceea se prepară numai la nevoie şi se adaugă Nipagin 0,05%. Se mai adaugă corective ale gustului, mirosului. Pe etichetă se va menţiona „a se agita înainte de întrebuinţare". Ex. Ulei de floarea soarelui 10 g
Gumă arabică 5 g
Apă distilată ad 100 g

10. Uleiul medicamentos are ca excipient mai frecvent uleiul de floarea soarelui în care se dizolvă substanţele active (ex.Vit. D_2 buvabilă).

11. Tinctura este o soluţie alcoolică obţinută prin macerarea sau dizolvarea drogului cu alcool de 70°. Proporţia dintre substanţa activă şi solvent este de 10% pentru drogurile mai active şi de 20% pentru cele mai puţin active. Se păstrează 1-3 ani. Dacă prin păstrare se formează un sediment, se foloseşte lichidul decantat. Se administrează în picături sau se adaugă la alte forme medicamentoase (ex. tinctura de opium).

12. Spirturile sînt soluţii alcoolice medicamentoase ce conţin uleiuri volatile sau substanţe solubile în alcool. Sînt şi pentru uz extern (ex. spirt pentru uz intern - spirt de amoniac anisat).

13. Vinul medicamentos are ca excipient vinul care trebuie să aibă un conţinut în alcool de 12-16%, altrel se alterează. Ca principii active conţine dizolvate extrase din droguri vegetale sau alcaloizi puri. Deoarece taninul din vin precipită alcaloizii, cîndu-i un aspect tulbure, se adaugă acid citric în proporţie de 1% pentru dizolvarea precipitatului sau în lipsa acidului se indică pe etichetă „a se agita înainte de întrebuinţare"(ex.Vin tonic).

14. Extractele sînt forme medicamentoase obţinute prin acţiunea solvenţilor ca alcool, apă, eterul sau amestecuri din acestea asupra produselor vegetale sau animale. Procedeul de extracţie implică 2 timpi: Timpul I - dizolvarea drogului în solventul respectiv; Timpul II- evaporarea şi concentrarea pînă la o anumită consistenţă.

Clasificarea extracteler după solvent este următoarea: extract apos, alcoolic, hidroalcoolic, eterat, eteroalcoolic; după consistenţă ar fi: extract fluid, extract moale, extract uscat; după compoziţie deosebim: extracte simple şi extracte complexe.

Se conservă în sticle bine închise, de culoare închisă si ferite de căldură. In aceste conditii pot fi păstrate de la 1 an la cîţiva ani (ex. extract fluid de china, extract uscat de beladona).

b) Forme medicamentoase solide

1. Pulberea - este forma farmaceutică rezultată din una sau mai multe substanţe medicamentoase fin pulverizate şi amestecate sau nu cu o pulbere inertă (ex. lactoza), ca excipient. Se administrează cu linguriţa, deci în cantitate aproximativă, deoarece sub această formă se administrează substanţe cu activitate farmacodinamică moderată şi toxicitate slabă (ex. pulberi alcaline).

2. Pulberi efervescente gazogene - se obţin prin asocierea unui acid organic (tartric, citric) şi bicarbonat de sodiu. In mediul apos, între componente se produce o reacţie chimică de neutralizare, cu degajare de bioxid de carbon, făcînd mai plăcută administrarea unor substanţe active. Pulberile sînt forme de administrare nedozate.

3. Pachetul - este o formă dozată de administrare a pulberilor. Pulberea cîntăritâ se introduce într-un plicuşor de hîrtie. Pachetul poate conţine una sau mai multe substanţe active înglobate sau nu în excipient - o pulbere inertă ca lactoză, amidon. Greutatea unui pachet este obisnuit în jur de 1 g dar poate ajunge şi pînă la 10 g cînd este o pulbere mai densă. Nu se dau sub această formă pulberi higroscopice şi delicvescente sau cu gust neplăcut sau iritante ale mucoasei gastrice. E de preferat ca pachetul să fie din hîrtie cerată.

4. Capsula amilacee sau caşeta este formată din două căpăcele de amidon, de formă discoidală, ce se cuplează pentru a forma o cutie în care se include substanţa activă. Există patru dimensiuni de caşete putînd conţine 0,25 g, 0,5 g, 0,75 g şi 1 g pulbere. Sub această formă se dau substanţe cu gust sau miros neplăcut. Nu se vor administra sub această formă medicamente higroscopice sau iritante ale mucoasei gastrice deoarece aceste capsule se dezagregă la nivelul stomacului.

5. Capsula gelatinoasă este constituită din gelatină sau substanţe sintetice ca metilceluloza, derivaţi ai acidului alginic, de consistenţă flexibilă sau rigidă, de formă ovoidă sau sferică

(perle), sau cilindrică (operculata), de capacitate de la 0,25 g-5 g. Sînt utile pentru administrarea medicamentelor cu gust sau miros neplăcut sau iritante asupra mucoasei gastrice. Aceste capsule pot fi gastrosolubile sau enterosolubile atunci cînd sînt tratate la exterior cu soluţie diluată de fenol, salol, toluol, cheratină, etc. Sub această formă pot fi administrate şi pulberi higroscopice şi substanţe lichide (ex. Vit.A palmitat - în perle, Cloramfenicol-în capsule operculate).

6. Spansule - sînt capsule operculate în care se găseşte un amestec de granule sau microdrajeuri, unele solubile în lichidul stomacal, altele în lichidul intestinal. Ele pot conţine granule sau microdrajeuri cu o singură substanţă dar care este eliberată la intervale diferite sau la nivele diferite, sau mai multe substanţe care sînt eliberate la acelaşi nivel sau la nivele diferite.

7. Comprimatul - este o formă solidă, discoidală, plată sau biconvexă, obtinută prin presarea pulberilor medicamentoase uscate, cu sau fără adaus de ingrediente care să faciliteze aderarea particulelor de pulbere. Greutatea variază între 0,1 g - 1 g (ex.comprimate cu Vit.C).

8. Comprimate „depozit". Pe lîngă posibilitatea de retardare chimică (prelungirea acţiunii prin modificarea structurii chimice a substanţei active), există posibilitatea retardării galenice, prin condiţionare concepută special în acest scop. Aceste comprimate sînt formate din pulbere activă amestecată cu excipienti care cedează substanţa activă lent, constant, actiunea putînd fi de 10-12 - 24 ore (ex. comprimate cu Feniramin-retard - antihistaminic).

9. Comprimate efervescente - au un adaus de substanţe care produc efervescenţă, ca şi la pulberea efervescentă (ex. Calciu-efervescent).

10. Drajeurile - sînt comprimate acoperite cu unul sau mai multe straturi protectoare, pentru mascarea gustului sau mirosului neplăcut a substanţei active, sau pentru protejarea substanţei active de acţiunea agenţilor externi, sau protejarea mucoasei gastrice de efectul iritant al medicamentului. In unele cazuri se condiţionează sub această formă medicamente care sînt distruse în mediul acid, de către acţiunea secreţiei stomacale (ex. Viplex-drajeuri cu complex polivitaminic).

11. Drajeuri stratificate - conţin mai multe componente active separate între ele pentru a se evita amestecurile incompatibile sau se realizează produse cu cedare diferită şi deci cu acţiune prelungită (ex. Mexase - drajeuri stratificate care conţin mai multe substanţe indicate în diverse tulburări digestive).

12. Tableta - este o formă solidă, plată, friabilă, cu un procent mare de zahăr şi lactoză,de greutate variabilă între 0,5 g - 1 g (ex. Cavit 9).

13. Ciocolata medicamentoasă - este asemănătoare tabletei şi este utilă pentru administrarea substanţelor cu gust sau miros foarte neplăcut (ex. Ciocolax - purgativ).

14. Pilula - este o formă sferică de consistenţă tare, greutatea variind între 0,2 g - 0,3 g. Suprafaţa se acoperă cu o pulbere inertă sau cu pelicule gastrosolubile sau enterosolubile. Pilulele se prepară în farmacie la prescripţia medicului.

15. Granulatele - sînt fragmente vermiculare, cilindrice sau sferice, constituite din agregate de pulberi medicamentoase cu zahăr, amidon, gumă arabică, sirop, aromatizanţi şi eventual coloranţi. Deoarece nu asigură o repartizare exactă a substanţei active în doze unitare, nu se administrează sub această formă substanţe toxice. Se administrează cu lingura sau linguriţa (ex. Calciu granulat).

16. Granulate efervescente - au în plus faţă de granulatele simple acid citric sau acid tartric şi bicarbonat de sodiu sau de potasiu, care în mediul apos produc efervescenţă (ex.Bromosedin - granule).

17. Speciile - sînt preparate farmaceutice obţinute din amestecuri de plante sau părţi de plante, uscate si mărunţite, care se folosesc sub formă de infuzii sau decocturi, în proporţie de 4-6 g% (ex. Species pectorales - folosite sub formă de infuzie sau decoct în scop expectorant).

B. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE LA NIVELUL MUCOASEI BUCALE SI FARINGO-BRONSICE

Medicamentele administrate pe aceste căi sînt destinate tratamentului local al afecţiunilor buco-faringiene şi traheo-bronşice.

a) Forme medicamentoase lichide

Ca vehicule se pot folosi:

- apa distilată, care este un bun solvent pentru numeroase substanţe dar soluţiile apoase administrate local pe mucoasa bucală trec repede către faringe;

- glicerolul, produce soluţii dense, vîscoase, favorizînd un contact prelungit al substanţei active cu mucoasa. In concentraţie de peste 50% produce senzaţie de arsură pe suprafaţa mucoasei;

- glicolii şi derivaţii lor sînt buni solvenţi pentru multe substanţe medicamentoase şi cu bună toleranţă locală;

- alcoolul de 50^0-60^0 are acţiune antiseptică însoţită de uşoară acţiune astringentă şi analgezică; la 70^0 precipită albuminele cu formarea unei pelicule izolatoare, avînd o acţiune antiseptică de suprafaţă; la 95^0 este deshidratant şi iritant;

- soluţii extractive ca infuzia, decoctul se folosesc singure sau ca excipient pentru alte substanţe active.

1. Gargarisme - sau spălături bucale sau „ape de gură", sînt forme lichide care după întrebuinţare se expulzează fără să fie înghiţite. Pot fi sub formă concentrată şi se diluează în momentul întrebuinţării sau sînt gata preparate pentru întrebuinţare.Pentru a se diferenţia de soluţiile pentru uz intern, se colorează cu un colorant potrivit (ex. preparatul din farmacie - Gargarism).

2. Duşuri buco-faringiene - sînt soluţii apoase administrate în jet sub presiune, cu ajutorul unui dispozitiv adecvat (pară de cauciuc, seringă, canulă pusă în legătură cu un irigator).

3. Colutorii - sînt soluţii de consistenţă siropoasă, vîscoasă, pentru badijonarea cavităţii bucale, gingiilor, faringelui. Excipientul este un amestec hidroglicerinat. Aceste soluţii formează un înveliş protector ce favorizează contactul mai prelungit al substanţei medicamentoase cu mucoasa pe care au fost aplicate (ex. Glicerină boraxată 10%).

4. Pulverizatii - sînt soluţii medicamentoase administrate la nivelul cavităţii bucale cu ajutorul unui pulverizator (sub

formă de „spray"), dînd posibilitatea să se acopere rapid, uniform şi uşor întreaga suprafaţă a cavităţii bucale (ex. Codecam - util în amigdalite, faringite).

5. Inhalaţii - sînt soluţii medicamentoase folosite în afecţiunile căilor respiratorii superioare, ce se obţin prin solvirea substanţelor active în apă fierbinte (70°C), ceea ce determină volatilizarea sau includerea principiilor medicamentoase în vaporii de apă ce se inhalează (ex. preparatul din farmacie - Inhalant).

6. Aerosolii - sînt soluţii medicamentoase ce conţin substanţa activă pulverizată în particule foarte fine de 1/100 microni, avînd ca excipient apa, alcoolul, amestec hidroalcoolic, glicerina, glicoli. Prin intermediul unui atomizor soluţia este dispersată în aer în picături de aproximativ 5 microni, ajungînd pînă la alveole, unde se depun (ex. Bronhodilatin - soluţie pentru aerosoli, util în astm bronsic).

b) Forme medicamentoase solide

1. Comprimate sublinguale - sînt forme solide ce se dizolvă în gură (se sug) şi permit trecerea substanţei active în sînge evitînd bariera gastro-intestinală şi hepatică (ex. comprimate cu Nitroglicerină - vasodilatator coronarian).

2. Comprimate pentru gargare - se dizolvă în solvent în momentul folosirii, pentru gargară.

3. Trochistii - sînt forme solide discoidale, aromatizate si colorate. Excipientul este format dintr-o pastă de zahăr şi gumă arabică prelucrată cu sirop, glucoză sau soluţie de sorbitol, permiţînd eliberarea treptată, lentă a substanţei active în cavitatea bucală. Se menţin în gură, nu se înghit (ex. Faringosept).

4. Conurile dentare - sînt forme speciale folosite în stomatologie care conţin substanţe, anestezice, etc (ex. Apernil - conuri anestezice pentru tratamentul alveolitelor).

5. Pasta de dinţi - este destinată întreţinerii igienei cavităţii bucale şi curăţirii dinţilor, producînd şi o înviorare a irigaţiei sanguine a gingiilor. Conţine substanţe abrazive (carbonaţi de calciu, magneziu, hidroxid de aluminiu), detergenţi (laurilsulfat), aglutinanţi (glicerogel de amidon), aromatizanţi (mentol, uleiuri volatile diverse), conservanţi, dezodorizante, colaranţi, antiseptice, edulcoranţi (miere, zahăr, glicerină).

C. FORME MEDICAMENTOASE DESTINATE CAII CONJUNCTIVALE

1. Colirul sau soluţia oftalmică are ca vehicul apa distilată şi sterilizată sau uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat, util pentru substanţele insolubile în apă sau cînd se urmăreşte o resorbţie lentă. Astfel, colirul se poate prezenta ca o soluţie simplă, clară sau soluţii coloidale, suspensii, emulsii. Trebuie să fie la un pH apropiat de cel al secreţiei lacrimale, să nu fie iritant, să fie limpede, să nu conţină impurităţi. Obişnuit,în farmacii, colirul se prepară în cantităţi mici (5-20 g), pentru o durată de cel mult 30 zile; există şi colire preparate pe cale industrială (ex. Colir cu sulfacetamidă).

2. Unguentul oftalmic sau colir moale, are o consistenţă moale, este steril, se topeşte repede şi difuzează uşor pe suprafaţa mucoasei oculare, prin clipire. Trebuie să adere de mucoasa oculară, să aibă o reacţie pe cît posibil neutră, să nu reacţioneze cu secreţia lacrimală, să nu fie iritant. Excipientul obişnuit este vaselina asociată cu lanolina, parafina lichidă şi alcoolul cetilic ce permite o aderare mai bună. Pot fi incluse în excipient substanţe solubile sau insolubile cu condiţia ca particulele să nu depăşească 6 microni, pentru a nu devani iritante (ex. Unguent cu pilocarpină nitrică - pentru scăderea presiunii intraoculare).

3. Microtablete oftalmice - sînt de dimensiuni mici avînd diametrul de 3 mm şi greutatea de cîteva centigrame, foarte subţiri. Se aplică pe mucoasa oculară şi se solubilizează repede în lichidul lacrimal. Sînt pe bază de gelatină, transparente, uşor colorate, sterile. Se administrează în sacul conjunctival unde se solubilizează.

D. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PE CALEA AURICULARA

1. Picături auriculare - sînt soluţii folosite pentru tratamentul local (soluţii simple, emulsii, suspensii), excipientul fiind apa sau uleiul vegetal, glicerolul, glicolii. La soluţiile apoase se pot adăuga conservaţi. Soluţiile uleioase nu se administrează în otitele supurate deoarece uleiul împiedică drenarea supu-

raţiilor şi nu se poate păstra un timp mai îndelungat (poate suferi un proces de oxidare). Se administrează cu picurătorul (ex. Boramid - pentru otite medii).

2. Bujiuri auriculare - sau creioane auriculare, sînt forme solide, alungite ca nişte bastonaşe.

E. FORME MEDICAMENTOASE PENTRU CALEA NAZALA

a) Forme medicamentoase lichide

1. Picături nazale - sînt soluţii apoase, uleioase, emulsii, suspensii folosite în scop antiinfecţios, antiseptic, anestezic, vasoconstrictor, antialergic, antiinflamator. Soluţiile apoase curg repede spre faringe şi opresc pentru o perioadă scurtă de timp mişcările cililor. Soluţia izotonă de clorură de sodiu 9‰ permite mişcarea normală a cililor şi nu provoacă vasodilataţie. Alcoolul, glicerolul şi glicolul sînt toleraţi de mucoasa nazală numai la concentraţii pînă la 10%; peste această concentraţie produc senzaţia de durere şi efect caustic (alcool, glicerol). Uleiurile vegetale opresc mişcările cililor şi nu se amestecă cu mucusul, de aceea se vor folosi numai ca emulsii (ex. Rinofug - soluţie apoasă, Menterin - soluţie uleioasă).

2. Pulverizaţii nazale (spray) - sînt soluţii medicamentoase administrate sub presiune.

3. Spălături nazale - sînt soluţii diluate şi administrate cu para de cauciuc sau cu irigatorul.

b) Forme medicamentoase moi

1. Unguentul nazal - este forma medicamentoasă care conţine substanţa activă înglobată într-un excipient gras (vezi unguentul pentru administrarea cutanată).

c) Forme medicamentoase solide

1. Pulberi pentru prizat nazal - se administrează fie pentru tratament local, fie pentru tratament general (ex. pulbere de hipofiză posterioară). Pulberea de prizat se aspiră uşor pe nas ca să nu ajungă în faringe.

2. Bujiuri nazale (creioane nazale) - sînt asemănătoare acelora pentru administrarea pe calea auriculară şi uretrală (ex. Zefir-decongestiv şi antiseptic nazal).

Scanned with OKEN Scanner

F. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PE CALEA INTRARECTALA

1. Clismele - sînt soluţii apoase sau uleioase administrate în scop evacuator, pentru administrarea de medicamente sau de substante radiopace (sulfat de bariu) în scop de diagnostic.

Clisma evacuatoare se poate face cu apă fiartă şi răcită la 36°, la care se poate adăuga glicerol 10%, solutie de săpun pînă la 4%, mucilagiu 20%. Volumul de lichid este de la 500-1500 ml.

Clisma medicamentoasă are un volum de 100-150 ml şi pentru a fi retinută i se adaugă 5 picături de tinctură de opium sau alcool benzilic. Cînd contine substanţe iritante se adaugă un mucilagiu în proporţie de 20%.

Clismele se administrează cu irigatorul sau cu para de cauciuc. Clismele medicamentoase şi în scop diagnostic se administrează totdeauna după o clismă evacuatoare.

2. Supozitoarele - sînt forme solide, fuzibile la temperatura corpului, de formă conică sau cilindrică terminată cu un con, de greutate 3 g pentru adult, 2 g pentru copil şi 1 g pentru sugar. Excipientul este untul de cacao, glicero-gelatina sau derivaţi sintetici (ex. esteri ai glicerolului cu acizi graşi proveniţi din distilarea parafinelor, esteri ai acidului stearic, etc). Alegerea excipientului se face în functie de proprietăţile fizico-chimice ale componentelor, de actiunea si scopul terapeutic urmărit. Cînd nu este indicat un anumit excipient se preferă gliceridele sintetice (ex. Supozitor cu glicerină, Fenilbutazonă-supozitoare).

G. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PE CALEA VAGINALA SI URETRALA

a) Forme medicamentoase lichide

1. Spălături vaginale si uretrale - folosesc ca excipient apa sau apă cu un procent mic de alcool, în c[illegible], se introduc substanţele active.

2. Pulverizatii (spray) - sînt o modalitate de administrare a solutiei medicamentoase în jet sub presiune pătrunzînd în toate pliurile mucoasei vaginale.

b) Forme medicamentoase solide

1. Ovule sau globule vaginale - sînt forme de consistenţă

solidă sau semisolidă, de formă ovoidală, de greutate 2-4 g cînd excipientul este untul de cacao sau 10-15 g cînd excipientul este glicero-gelatină, gel de agar sau excipienţi sintetici. Sub acţiunea temperaturii corpului şi a secreţiilor vaginale, ovulele se topesc sau se dizolvă eliberînd substanţa activă (ex. Ovestrol - ovule ce conţin un estrogen de sinteză şi sulfatiazol).

2. Comprimate vaginale - sînt forme solide ovoide sau cilindrice uneori uşor efervescente sau spumogene, care se dezagregă foarte repede în mediul vaginal eliberînd substanţa activă (ex. Metronidazol - comprimate vaginale util în uretrita şi vaginita cu Trichomonas vaginalis, lambliază).

3. Bujiuri sau creioane medicamentoase, astăzi puţin folosite, sînt forme solide în formă de bastonaşe, lungi de 6-10 cm, cu diametrul de 2-6 mm. Se administrează atît vaginal cît şi uretral.

H. FORME MEDICAMENTOASE PENTRU ADMINISTRARE CUTANATĂ

a) Forme lichide

1. Loţiunea este o solutie sau suspensie de pulberi medicamentoase avînd ca excipient apa sau un amestec hidro-alcoolic. Se aplică pe piele fără frictionare.

2. Pulverizaţii (spray) - sînt solutii sau suspensii medicamentoase administrate sub presiune, avînd avantajul că se dispersează omogen pe toată suprafaţa expusă şi pătrund în toate pliurile cutanate.

3. Mucilagiile (vezi la formele medicamentoase administrate pe cale orală).

4. Otetul medicamentos - este o formă lichidă care are ca excipient o solutie apoasă de acid acetic (cu o concentraţie de 6% acid acetic), în care este dizolvată substanţa activă. Cînd conţine uleiuri volatile poartă denumirea de oţet aromatic. Se administrează sub formă de frictii (ex. preparatul din farmacii - Oţet aromatic).

5. Spirtul (vezi la formele medicamentoase pe cale orală). Se aplică prin frictionare, ceea ce explică în parte efectul (ex. preparatul din farmacii - Spirt camforat).

6. Glicerolul - are ca excipient glicerina în care se dizolvă substanţa activă (ex. antiseptice dezinfectante, anestezice locale).

Scanned with OKEN Scanner

7. Linimentul - este o formă medicamentoasă lichidă sau semisolidă (soluţii, emulsii, suspensii, geluri). In compoziţia lor intră de obicei alcool, săpun, uleiuri grase, uleiuri eterice şi alte componente. Linimentele emulsii şi suspensii vor avea menţionate pe etichetă „a se agita înainte de întrebuinţare" (ex. Linimentul saponat camforat, Linimentul oleo-calcar, etc).

b) Forme semisolide

1. Unguentul - este o formă medicamentoasă moale pentru aplicare pe tegumente sau mucoase, în scop protector sau curativ. Unguentul de protecţie este folosit împotriva unor agenţi externi care ar produce dermatoze (ex. Unguent de protecţie hidrofob - cu ulei de siliconă), sau pentru îngrijirea pielii sănătoase (preparate cosmetice). Unguentul medicamentos conţine substanţa activă înglobată în excipient în proporţie de pînă la 20%. Ca excipient se folosesc substanţe grase de natură vegetală, minerală sau sintetică (vezi tabelul I). Alegerea excipientului se face după proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor active şi după scopul urmărit (protector sau curativ şi deci penetrabilitatea în tegumente). După puterea de penetrabilitate se diferenţiază trei grupe de excipienţi:

- cu penetrabilitate slabă (lanolina, vaselina, polietilenglicolii), servind pentru unguentele de suprafaţă, protectoare;
- cu penetrabilitate medie (grăsimile vegetale), cu ajutorul cărora substanţa activă pătrunde pînă la nivelul dermului;
- cu penetrabilitate importantă (excipient ulei/apă cu emulgator anionactiv - laurilsulfat de sodiu, cetilsulfat de sodiu) care permit pătrunderea substanţei active pînă la hipoderm şi în sistemul circulator, numit şi unguent transtegumentar. Aplicarea unguentului se poate face prin ungere, fricţiune, ultrasunet (ex. Unguent cu tetraciclină, Cutaden, Ultralan, etc).

2. Cremele - sînt preparate medicamentoase sau cosmetice din grupa unguentelor care conţin o cantitate mare de apă (cel puţin 20%) în lanolină (ex. Fluocinolon M - cremă, asociere dintre un derivat cortizonic şi un antibiotic).

3. Pomada - este un preparat medicamentos sau cosmetic, variantă a unguentului, folosit în special pentru ungerea părului. Conţine substanţe active înglobate în excipienţi ca lanolina, cetaceu, cu eventual adaus de ceară şi coloranţi şi substanţe odorante

(ex. Fluocinolon N - pomadă).

4. Pasta - este tot o varietate de unguent care are o consistenţă mai tare, deoarece conţine o cantitate mare de pulberi medicamentoase insolubile (cel puţin 50%) sub formă de suspensie foarte fină dispersată în excipient. Excipientul poate fi apa, apă-alcool, eventual o cantitate mică de substanţă grasă. Nu se topesc la temperatura corpului şi prin întindere pe piele formează un strat protector (ex. pasta cu apă ce conţine cantitate mare de oxid de zinc).

5. Săpunurile - sînt preparate de consistenţă moale sau tare, obţinute din sărurile alcaline ale acizilor graşi amestecate cu substanţe active (ex. săpun cu sulf, săpun gudronat).

6. Cataplasma - conţine pulberi vegetale (de in, muştar, amidon) amestecate cu apă, rezultînd o formă de consistenţă moale care se aplică pe piele în scop emolient, revulsiv, decongestiv.

c) Forme solide

1. Pudrele - sînt pulberi fine şi uscate constituite din una sau mai multe substanţe medicamentoase, la care se adaugă sau nu excipienţi - o pulbere inertă (ex. Buclosamid - pudră).

2. Creioane caustice - sînt preparate solide ce conţin substanţe caustice şi care au forma unor bastonaşe cilindrice lungi de 5 cm şi diametrul de 3-5 mm (ex. Creioane de nitrat de argint-pentru cauterizarea plăgilor cu tendinţă la atonie).

3. Ceratele - au ca excipient ceara sau produse de sinteză asemănătoare şi parafina. Sînt întrebuinţate în scop medicamentos de protecţie sau cosmetic (ex. ceratul pentru buze).

4. Emplastrul - este constituit din săpunuri, rezine, ceruri, substanţe grase, cauciuc şi substanţe active, avînd actiune protectoare împotriva agenţilor externi şi o actiune antiseptică, iritantă, vezicantă, cheratolitică, astringentă, sedativă. Amestecul se aplică pe o pînză în strat de 1 mm. Pînza poate fi perforată pentru aerisirea pielii si înlăturarea secretiilor plăgilor (ex. Emplastrul de plumb). Se prezintă fie ca mase omogene rulate în magdalecane, solide la temperatura camerei, plastice si aderente la piele, fie rulouri de ţesături textile acoperite cu masa de emplastru într-un strat gros de aproximativ 1 mm. Emplastrele ce se aplică pe plăgi trebuie să fie sterile (ex. Pansaplast). Sînt şi

T A B E L I

EXCIPIENTI FOLOSITI LA PREPARAREA UNGUENTELOR

Originea	Lichizi	Semisolizi	Solizi
Minerală	Ulei de vaseliná Ulei de parafiná	Vaselina Eucerina	Parafina Stearina (acidum stearicum) Bentonita Ozocherita Cerezina
Vegetală	Ulei de floarea soarelui (Ol. helianthi) Ulei de măsline (Ol.olivarum) Ulei de arahide hidrogenat	Ulei de ricin hidrogenat	Untul de cacao (butir cacao) Pectine Amidonuri Alginaţi Ulei de ricin hidrogenat
Animală	Untura de peşte (Ol.jecoris)	Grăsimea de porc (axungia, adeps suillus) Lanolina (adeps lanae)	Ceară albă Ceară galbenă (cera flava) Cetaceul Colesterol Gelatina
Sintetice	Glicerina (glicerolum) Emulgin A.P. ... Trietanolamina Metilceluloza Carboximetil-celuloza Tweenul Spanul	Siliconele	Carbopoli

„emplastre lichide" sau lichide adezive - soluţii de rezine, colofoniu, mastix, caucius, poliacrilaţi, asociate sau nu substanţe active, care aplicate pe tegumente aderă puternic formînd o peliculă adezivă elastică. Pot fi aplicate pe ţesături pentru fixarea pansamentelor. Indepărtarea de pe tegumente a pansamentelor fixate cu această soluţie se face prin tamponare cu benzină sau benzină iodată (ex. Mastisol).

I. FORME MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PARENTERAL

Calea parenterală serveşte la administrarea substanţelor active prin injectare sau implantare.

a) Forme medicamentoase lichide

1. Soluţia injectabilă - este o soluţie medicamentoasă, care trebuie să aibă un grad de puritate cît mai ridicat, sterilă, apirogenă. Prin filtrare şi sterilizare se îndepărtează impurităţile din soluţie şi microorganismele. Pentru depirogenare (îndepărtarea substanţelor producătoare de febră) se folosesc diferite metode fizico-chimice (substanţele pirogene fac parte din grupa lipopolizaharidelor cu moleculă mare, conţin proporţii variabile de sulf sau fosfor şi au structură de micelii, lipsite de proteine şi acizi nucleici).

Ca solvenţi se foloseşte apa distilată sau bidistilată, uleiuri vegetale, solvenţi sintetici, foarte rar solvenţi anhidri (ex. propilenglicol). Soluţiile uleioase se injectează numai intramuscular. Soluţiile pentru administrare intramusculară sau subcutană trebuie să fie pe cît posibil izotone şi la un pH 7,3. Pe calea intravenoasă se pot administra şi soluţii uşor alcaline şi hipertone (soluţiile hipertone date i.m. sau s.c. produc edeme, reacţii inflamatoare, necroze). Nu se injectează pe cale intravenoasă soluţiile uleioase. Prin condiţionare adecvată se pot obţine soluţii injectabile cu acţiune prelungită. Se folosesc solvenţi anhidri, miscibili cu apa sau cu uleiul, sau soluţii coloidale, soluţii de macromolecule (gelatină, carboximetilceluloză sodică, polisorbaţi, polivinilpirolidona, alginat de sodiu, dextran). Acestea intervin întîrziind cedarea substanţei active la locul de administrare.

Soluţia injectabilă este ambalată în fiole sau flacoane pe care se notează concentraţia soluţiei şi cîţi ml conţine sau cantitatea de substanţă activă în grame.(ex. Neoxazol - soluţie apoasă injectabilă 40%, Vitamina D_2 - soluţie uleioasă injectabilă în fiole cu 400.000 UI şi 600.000 UI, Strofantină 0,00025 g - 1 ml.

2. Perfuziile - sînt soluţii sterile, apirogene, care se administrează intravenos, mai rar subcutan, în cantităţi mari, de la 100 ml pînă la cîţiva litri. Se condiţionează în flacoane sau pungi de plastic. Se întrebuinţează pentru restabilirea echilibrului electrolitic, ca înlocuitor de plasmă, pentru introducerea unor medicamente care se elimină prea repede, în scop nutritiv cînd alimentarea nu se poate face pe calea normală.

3. Suspensiile injectabile - sînt soluţii apoase sau uleioase care ca şi soluţia injectabilă trebuie să fie preparate în condiţii de asepsie. Substanţa activă trebuie să fie foarte fin pulverizată (în jur de 10 microni), să treacă prin acul de seringă nr.16. Înainte de injectare se agită 1-2 minute ca să apară de un aspect omogen, fără reziduri pe fundul şi capilarul fiolei sau al flaconului. Se pot condiţiona sub această formă şi suspensii de microcristale cu solubilitate mică în ţesuturi şi efect retard (ex. suspensie de protamin-zinc-insulină în stare microcristalină).

4. Emulsiile injectabile - trebuie să îndeplinească aceleaşi condiţii ca şi soluţiile injectabile (puritate, sterilitate, apirogenitate), iar prin agitare să capete un aspect omogen. Există şi emulsii de lipide perfuzabile, administrate în scop nutritiv.

b) Forme medicamentoase solide

1. Pulberea uscată - ambalată în flacoane şi destinată preparării „ex tempore" de suspensii sau soluţii injectabile. Trebuie să se amestece cu solventul sau agentul suspendant uniform, în 20 secunde, la o uşoară agitare. Ca solvent sau suspendant se foloseşte apa distilată, soluţie clorurosodică 9‰ şi alţi solvenţi. Unele medicamente necesită solvenţi sau suspendanţi speciali, care se livrează împreună cu medicamentul (ex. Hemisuccinat sodic de prednisolon, pulbere sterilă, este livrat cu solventul special).

2. Produse liofilizate - pentru soluţie injectabilă. Liofilizarea este modalitatea cea mai avantajoasă de condiţionare şi administrare a unor produse instabile sub formă de soluţie (extracte

de organe, seruri, vaccinuri, antibiotice, preparate de sînge, unele anestezice). Deoarece pentru deshidratarea produselor se foloseste acţiunea concomitentă a vidului si a temperaturii joase, de -75°C, procedeul permite: - deshidratarea unor produse termolabile pe care uscarea obişnuită prin încălzire le-ar degrada; - liofilizarea în straturi a substanţelor incompatibile; - liofilizarea emulsiilor la stare uscată care, la amestecarea cu apă distilată dă emulsia corespunzătoare. Produsele capătă stabilitate mare (pot fi conservate mai mult de 2 ani) şi se dizolvă rapid datorită structurii poroase ce favorizează suprafaţa mare de contact cu solventul (ex. ACTH - pulbere liofilizată, în flacoane pentru preparare de soluţii injectabile).

3. Comprimate pentru implante (pelete) - sînt comprimate de formă sferică sau discoidală, sterile, ce se introduc subcutan. Asigură o acţiune prelungită de zile sau săptămîni (ex. comprimate cu Dietilstilbestrol - preparat estrogenic cu acţiune intensă şi de lungă durată).

III. DOZE - UNITATI DE MASURA

A. DOZELE MEDICAMENTOASE

Doza este cantitatea de medicament care produce un anumit răspuns din partea organismului. Stabilirea dozelor este importantă la redactarea unei prescripţii, la instituirea unui tratament sau la experimentarea unei substanţe medicamentoase.

Stabilirea dozei depinde de vîrsta, greutatea şi sexul bolnavului, farmacocinetica medicamentului, natura bolii precum şi de factori mai deosebiţi cum sînt obişnuinţa, toleranţa, eufomania sau idiosincrazia.

In funcţie de situaţie (farmacoterapie sau experimentare farmacodinamică) deosebim mai multe tipuri de doze:

1) Doze întîlnite în terapie

a. In funcţie de efectul terapeutic:

1. doza minimă terapeutică - cea mai mică cantitate de medicament care provoacă efecte terapeutice;

2. doza maximă terapeutică - cantitatea cea mai mare de medicament care poate da efecte terapeutice fără a provoca efecte toxice;

3. doza toxică - cantitatea de medicament ce depăşeşte efectul terapeutic şi la care apar fenomene secundare care primejduiesc funcţiile diverselor organe sau chiar a organismului întreg;

4. doza letală - cantitatea de medicament care provoacă moartea individului la care s-a administrat.

Diferenţa dintre doza minimă terapeutică şi doza maximă terapeutică se numeşte latitudine terapeutică.

5. doza optimă - cantitatea de medicament care provoacă efectele terapeutice cele mai bune.

b. In funcţie de modul de administrare:

1. doza parţială - cantitatea de substanţă administrată pentru o dată subiectului;

2. doza pe zi (pro die) - reprezintă suma dozelor parţiale din 24 de ore;

3. doza totală - reprezintă suma dozelor parţiale de pe durata unui întreg tratament;

4. doza de atac - doza administrată la începutul unui tratament pentru a obţine o concentraţie mai rapidă şi mai mare; reprezintă de fapt (de regulă) 1/3 sau 1/4 din doza totală;

5. doza de întreţinere - doza administrată pentru menţinerea unui efect terapeutic şi a unei concentraţii eficiente a medicamentului în organism;

6. doza unică - doza administrată o singură dată în tot tratamentul;

7. doza de depozit - doză unică dar cu efect prelungit (zile, săptămîni sau luni) în funcţie de modul în care s-a conceput retardarea difuziunii substanţei medicamentoase.

Dozele maxime pentru o dată şi pentru 24 de ore pentru medicamentele admise oficial sînt prevăzute în farmacopee.

c. <u>În funcţie de vîrstă</u>:

1. doza pentru copii - particularităţile fiziologice ale organismului copilului, conţinutul diferit în apă şi volumul de distribuţie diferit fac deosebit de importantă alegerea corectă a dozei pentru copii. De regulă, se recomandă ca dozarea medicamentelor în pediatrie să se facă nu în funcţie de greutatea corporală ci în funcţie de suprafaţa corporală, calcul care se face folosind nomograme special concepute pentru aceasta (vezi anexa I). Totuşi se mai utilizează şi alte formule ce ţin seama de vîrsta şi/sau greutatea copilului. Redăm cîteva dintre ele:

$$\text{Doza copilului} = \frac{\text{vîrsta în ani}}{\text{vîrsta în ani} + 12} \cdot \text{doza adultului}$$

$$\text{Doza copilului} = \frac{\text{vîrsta în luni}}{150} \cdot \text{doza adultului}$$

$$\text{Doza copilului} = \frac{\text{greutatea copilului}}{75} \cdot \text{doza adultului}$$

$$\text{Doza copilului} = \frac{\text{greutatea copilului}}{75} \cdot \text{doza adultului} \cdot \text{factor de corelaţie}$$

Vîrsta	factor doza
0 - 1 an	1,8
1 - 6 ani	1,6
6 - 10 ani	1,4
10 - 14 ani	1,2
adult	1

Trebuie însă reţinut faptul că sugarii şi copiii nu sînt miniaturi ale adultului, că echipamentul enzimatic la copii nu este pe deplin dezvoltat şi că metabolismul medicamentelor este uneori incomplet. Introducerea în terapeutica infantilă (mai ales la sugari) a unui medicament nou nu se va face prin aplicarea standard a uneia din formulele de mai sus, ci cu extremă prudenţă deoarece se pot produce accidente chiar la dozele reieşite din calcul (ex. accidentele observate la cloramfenicol cînd a fost administrat la noi-născuţi, care au echipamentul enzimatic al glucuronoconjugării nedezvoltat).

2. doza pentru bătrîni - peste 60 de ani - se calculează micşorînd cu 1/3 sau 1/2 doza adultului.

2) Doze folosite în experimentarea medicamentelor

DE_{50} 1. Doza eficace 50% - doza la care 50% din animale prezintă un anumit efect farmacodinamic (DE_{50}).

DL_5 2. Doza letală minimală - doza la care 5% din animale mor (DL_{05}).

DL_{50} 3. Doza letală medie - doza la care mor 50% din animale sau la care 50% din animale supravieţuiesc (DL_{50}).

DL_{100} 4. Doza letală absolută - doza la care 100% din animale mor (DL_{100}).

Pentru calcularea acestor doze se administrează mai multe doze la mai multe loturi de animale şi se urmăreşte fie efectul farmacodinamic, fie letalitatea. Calculele se fac prin formule sau cu ajutorul reprezentării grafice.

Raportul DL_{50}/DE_{50} este numit indice terapeutic (IT) sau factor relativ de securitate.

Cînd valoarea raportului depăşeşte cifra 10 substanţa studiată poate fi utilizată în terapeutică în doze medii fără pericol. La un IT mai mic decît 10 substanţa se va administra numai

dacă are efecte farmacodinamice nete şi nu sînt alte preparate mai puţin toxice. In acest caz administrarea cere o prudenţă sporită. Raportul respectiv îşi menţine valoarea numai în cazul în care curbele după care se stabilesc DE_{50} şi DL_{50} sînt paralele.

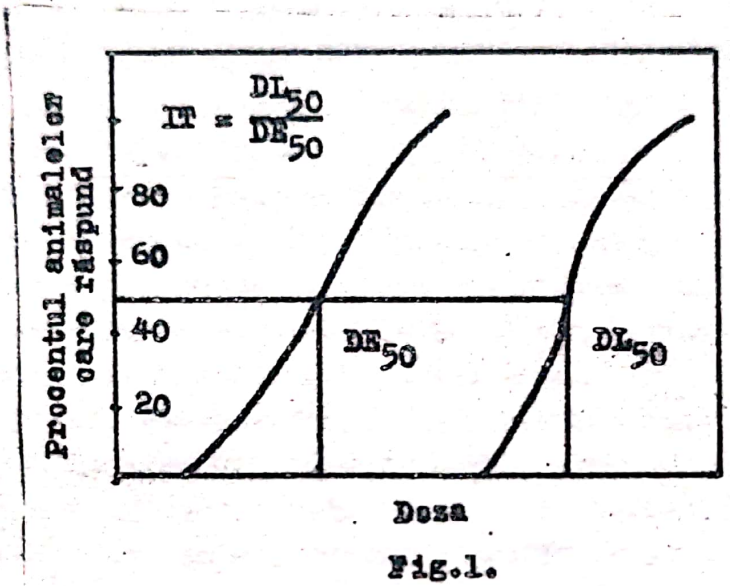


Fig.1.

B. UNITATI DE MASURA UTILIZATE LA PREPARAREA SI ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR

In funcţie de forma medicamentoasă, de activitatea farmacodinamică şi de toxicitatea substanţelor ce sînt prescrise, se pot utiliza două feluri de unităţi de măsură: unităţi precise şi unităţi aproximative.

1) Unităţi precise - folosite de către farmacist la prepararea reţetei. Pentru măsurători precise se utilizează sistemul metric, care reprezintă un sistem zecimal utilizat în toată lumea ştiinţifică; pentru greutate unitatea de referinţă este gramul; toate cantităţile de medicament ce se vor scrie în reţetă vor fi raportate la gram (deci corect se va scrie 0,008 g şi nu 8 mg). Redăm mai jos submultiplii gramului:

1	$g = .gram$	
0,1	$g = .10^{-1}$	- decigram
0,01	$g = .10^{-2}$	- centigram
0,001	$g = .10^{-3}$	- miligram
0,000001	$g = .10^{-6}$	- microgram (înlocuieşte gama)

$.10^{-9}$ - nanogram (ng)
$.10^{-12}$ - picogram (pg)

g (γ) Concentraţiile soluţiilor medicamentoase se pot exprima în cantitate de substanţă activă la % sau la ‰ (ex. 10% sau 10‰); adnotarea „p" dată de o cifră semnifică numărul de părţi de substanţă în greutate, ex. pulberea Dover conţine: 1 p Pulbere Ipeca
1 p Pulbere opium
8 p Lactoză

ml Pentru volum unitatea de referinţă este mililitrul (1 ml = 1 cm^3); un alt mod de a prescrie volume mici este picătura dar aici trebuie ţinut seama că dimensiunile ei depind de lichidul respectiv, de greutatea specifică, de temperatură, de vîscozitate şi de mărimea orificiului picătorului. De aceea se utilizează aşa numitul picător oficinal care dă picături de calibru fix, deoarece are un diametru bine stabilit (diametrul exterior de 3 mm iar cel interior de 6 mm). Acest picător oficinal trebuie să dea 20 picături la 1 ml apă distilată la temperatura de 15°C; se admite în general că:

pic. - 1 g apă distilată conţine XX picături 20
- 1 g tinctură " L picături 50
- 1 g alcool absolut " LXVIII picături 68
- 1 g alcool 95° " LXIV picături 64
- 1 g eter " XC picături 90

2) Unităţi aproximative - folosite de către bolnav pentru a-şi administra singur medicamentul. In cadrul unităţilor aproximative (este vorba de medicamente netoxice care nu cer o dozare fixă) se utilizează:

- linguriţa ce măsoară 5 g cînd e vorba de apă sau de soluţii cu densitate apropiată; pentru sirop linguriţa are 6,5 g iar pentru ulei 4,5 g;
- lingura de supă are un volum aproximativ de 15 ml ce corespunde cu 15 g la soluţii apoase, 20 g la sirop şi 13 g la ulei;
- păhărelul de lichior conţine aproximativ 25-30 ml;
- paharul de vin conţine 75-100 ml;
- paharul de apă conţine 150-200 ml.

IV. REDACTAREA REŢETEI

Reţeta, ordonanţa medicală sau prescripţia medicală este un act oficial, un document scris prin care medicul indică farmacistului medicamentele ce trebuie să le elibereze şi bolnavului modul de administrare corectă a tratamentului.

Reţeta are şi o valoare juridică, constituind un act justificativ sau de acuzare în cazuri litigioase.

Prescrierea unei reţete este un act important şi de răspundere care impune medicului să cunoască : diagnosticul exact al bolii şi particularităţile bolnavului, farmacodinamia preparatelor, proprietăţile fizico-chimice şi dozele acestora, regulile de scriere a reţetei, alegerea formei farmaceutice corespunzătoare şi incompatibilităţile medicamentoase.

Reţeta încheie examenul medical şi trebuie scrisă în faţa bolnavului, pentru a-i da certitudinea că a fost scrisă special pentru el; după ce a fost scrisă, se verifică încă o dată cu atenţie, apoi se semnează şi se predă bolnavului.

Reţeta se scrie pe un formular special sau pe o coală simplă, cu cerneală sau creion chimic, clar, citeţ, fără ştersături sau corecturi. Medicamentele toxice, stupefiantele se prescriu pe formulare speciale imprimate cu timbru sec, deoarece circuitul acestor preparate este ţinut într-o evidenţă strictă.

Datele din reţetă se scriu într-o anumită ordine, distingîndu-se mai multe părţi:

I - superscripţia
II - invocaţia
III - inscripţia
IV - subscripţia
V - instrucţia
VI - data şi semnătura
VII - adnotaţia

Orice reţetă trebuie să cuprindă toate aceste părţi, diferind numai părţile III şi IV după tipul reţetei (magistrală, oficinală sau tipizată).

I A. REGULILE GENERALE DE PRESCRIERE A UNUI MEDICAMENT MAGISTRAL

I. Superscripţia (antet) cuprinde denumirea unităţii de unde s-a eliberat reţeta, numele şi prenumele bolnavului, vîrsta, adresa, diagnosticul; toate aceste date sînt absolut necesare pentru evitarea oricărer erori ce s-ar putea ivi în legătură cu predarea reţetei sau cu concordanţa dintre vîrstă şi doza indicată sau dintre diagnostic şi medicamentele recomandate; aceste date sînt foarte importante în anchetele medico-judiciare.

II. Invocaţia este reprezentată prin simbolul Rp/, prescurtarea de la cuvîntul latinesc „recipe" care înseamnă „primeşte" şi care marchează începutul reţetei propriu-zise; prin acest cuvînt medicul se adresează farmacistului rugîndu-l să onoreze reţeta.

III. Inscripţia (unii o denumesc şi prescripţie dar corect, prin prescripţie se înţelege întreaga reţetă) este partea în care se indică substanţele care intră în componenţa medicamentului şi cantităţile necesare; după rolul care îl au în tratament, substanţele se scriu într-o anumită ordine :

- baza sau substanţa activă de bază cu rol principal în tratament;

- adjuvantul, substanţa activă care completează sau întăreşte efectele medicamentului de bază, sau atenuează unele efecte nedorite; poate lipsi din reţetă;

- corectivul se include în reţetă pentru a corecta unele proprietăţi nedorite ale substanţelor active, în ceea ce priveşte gustul, mirosul, culoarea, acţiunea iritantă; poate avea rol în solubilizarea, omogenizarea, emulsionarea unor soluţii; poate lipsi din reţetă;

- excipientul sau vehiculul este substanţa care determină forma farmaceutică (lichidă, semisolidă, solidă) şi obişnuit este lipsit de activitate farmacodinamică; de regulă nu poate lipsi din reţetă. In ce priveşte ocuparea ultimului loc în inscripţie există şi excepţii cum ar fi de exemplu infuzia şi decoctul.

Substanţele se scriu una sub alta, cu literă mare la început, în denumirea română sau latină, fără prescurtări şi nu în formule chimice (ex. se va scrie Clorură de sodiu şi nu NaCl). Cantităţile

de substanţe indicate la inscripţie reprezintă fie doza parţială, fie doza totală; în cazul formelor lichide şi moi şi a celor solide care se dau nedozate precis, cantităţile din inscripţie vor reprezenta totdeauna doza totală; în cazul formelor solide divizabile în doze parţiale, inscripţia poate fi calculată şi prescrisă fie pe dozã parţială, fie pe dozã totală.

Scrierea dozelor se face cu cifre arabe cînd unitatea de măsură este gramul şi cu cifre romane cînd unitatea de măsură este ml sau picătura. Dacă numărul de picături nu atinge echivalentul unui gram, acestea se vor nota cu cifre romane (ex. Tinctură de opium V pic.); dacă numărul de picături depăşeşte echivalentul lor într-un gram, atunci se va efectua transformarea numărului de picături în grame (ex. dacă se indică în inscripţie un număr total de 200 picături acestea nu se vor scrie cu cifre romane CC pic., ci se va transforma în grame ţinînd cont de echivalentul în picături a unui gram de tinctură sau de soluţie apoasă; în exemplul de faţă 200 picături corespund la 4 g dacă e tinctură sau la 10 grame dacă e solutie apoasă).

Toate cantităţile se scriu unele sub altele (unităţi sub unităţi, zeci sub zeci, etc), lăsîndu-se o mică distanţă între denumirea substanţelor (cuvîntul cel mai lung)şi doze. De aceea este bine ca atunci cînd se începe scrierea inscripţiei, să se treacă întîi toate substanţele medicamentoase şi apoi cantităţile respective.

* Cînd se prescrie o dozã mai mare decît cea permisă, pentru a preveni farmacistul că nu este o eroare, se va scrie în dreptul cantităţii respective „sic volo" (aşa vreau) sau „sic jubeo" (aşa gîndesc).

* Dacă se prescriu doze foarte mici de substanţe, sub doza obişnuită, se va scrie în dreptul substanţei respective cantitatea şi în litere (ex. 0,0001 g - o zecime de miligram).

Cînd două sau mai multe medicamente se prescriu în doze egale, nu se trece de două ori aceeaşi cantitate ci, se trage o linie verticală în dreptul acelor substanţe, iar în dreapta liniei se va scrie cuvîntul „ana" sau prescurtat „aa" care înseamnă „din fiecare", iar doza se scrie o singură dată; reiese că din fiecare substanţă se va lua doza indicată o singură dată; de exemplu se va scrie :

Bromură de calciu | aa 5 g şi nu Bromură de calciu 5 g
Bromură de potasiu | Bromură de potasiu 5 g

Indicarea cantităţii de excipient se face în funcţie de forma farmaceutică; în unele cazuri se specifică exact cantitatea de excipient necesară, rezultată prin scăderea cantităţii tuturor componentelor din cantitatea totală de formă farmaceutică; în alte cazuri, în dreptul excipientului se indică greutatea sau volumul total al formei farmaceutice precedat de cuvîntul „ad" adică „pînă la"; exemplu: Acid benzoic 4 g
Lanolină ad 50 g

Cînd se prescriu forme medicamentoase pe care bolnavul le primeşte sub formă divizată (pilule, supozitoare etc) în loc de cantitatea precisă de excipient se poate scrie „qs" prescurtare de la „quantum satis" care înseamnă „cantitate suficientă"; ex.:

Atropină sulfurică 0,001 g
Excipient pilular q.s.

IV. Subscripţia - este partea de reţetă în care medicul indică farmacistului : - forma farmaceutică şi uneori unele detalii de preparare:

- numărul dozelor parţiale necesare întregului tratament şi care se notează cu cifre romane;
- operaţia prin care se ajunge la numărul total de doze partiale (multiplicarea sau divizarea dozei indicate la inscriptie).

Toate aceste indicaţii se dau sub forma unor prescurtări în românește sau latinește; ex. M (misce) = amestecă
M.f.p. (misce fiat pulvis) = amestecă să fie (rezulte) pulbere;
M.f.ung.(misce fiat unguentum) = amestecă să fie unguent.

Cînd medicamentul trebuie preparat într-un număr de doze parţiale, se va specifica numărul total de doze parţiale, notat totdeauna cu cifre romane şi operaţia prin care se obţine acest număr; astfel dacă la inscripţie cantităţile de substanţe reprezintă doza parţială (cît intră într-un supozitor, caşet, pachet, etc) la subscripţie se va indica numărul de doze asemenea ce trebuie să se efectueze, folosindu-se formulele:

ex. - pentru un supozitor, asemenea Nr.X
- fă asemenea supozitoare Nr.X
- detur tales doses suppositoria Nr.X (D.t.d.suppositoria Nr.X)

- fac tales doses suppositoria Nr.X (F.t.d.suppositoria Nr.X); F.t.d.

deci va trebui obligator specificat cuvîntul asemenea care precizează că se va efectua un număr de doze parţiale „asemenea" acelei doze indicate în inscripţie.

b) Dacă la inscripţie cantităţile de substanţă reprezintă doza totală, la subscripţie se va indica în cîte doze parţiale să fie împărţită acea cantitate; astfel se vor folosi formulele:

ex. - împarte în părţi egale, supozitoare Nr.X
- divide in partes aequales suppositoria Nr.X

(prescurtat - div.i.p.aeq.suppositoria Nr.X). div. i.p aeq.

Este bine să se folosească aceste formule prescurtate în latineşte pentru a fi înţelese în orice ţară; nu se va folosi niciodată indicatia „supozitoare Nr.X sau pentru X supozitoare", deoarece nu reiese clar prin ce operaţie (divizare sau multiplicare) se ajunge la acest număr şi poate genera greşeli grave.

Cînd la subscripţie nu avem de indicat ceva deosebit, se poate folosi o formulă generală prin care se arată toată încrederea ce o acordă medicul farmacistului, ex.: F.s.a.

- F.s.a. (fiat secundum artem) = să fie după regulile artei (profesiunii); F.l.a.
- F.l.a. (fiat lege artis) = să fie după legile artei.

V. Instrucţia cuprinde indicaţiile ce se dau bolnavului pentru urmarea corectă a tratamentului. Această parte începe cu iniţialele D.s. (detur signetur = să fie dat şi etichetat), ceea ce implică responsabilitatea farmacistului ca, în cazul în care a acceptat reţeta să o efectueze, să o elibereze şi să transcrie pe eticheta de pe ambalaj modul de administrare a preparatului.

Indicaţiile în legătură cu administrarea medicamentului se trec într-o anumită ordine care trebuie respectată întocmai pentru a se evita orice interpretare greşită din partea bolnavului sau a celora care administrează medicamentul. Astfel, după iniţialele D.s., se va trece 1) calea de administrare: intern (numai pe cale orală), extern, injecţii, inhalaţii, etc, 2) doza parţială, 3) de cîte ori pe zi şi 4) cîte zile. Toate indicaţiile se dau cît mai pe înţelesul bolnavului, iar cifrele vor fi notate cu cifre arabe, exemplu:

D.s.intern, cîte 2 comprimate de trei ori pe zi, timp de

5 zile; prescurtat se va scrie:

D.s.int., 2 compr. x 3/zi, 5 zile

Este greşit să se indice:

D.s.int. 2 x 3/zi, 5 zile, deoarece nu reiese dacă se iau 2 comprimate de 3 ori pe zi sau de 2 ori pe zi cîte 3 comprimate; de asemenea nu se va indica :

D.s.int., 6 compr./zi chiar dacă medicul dă explicaţiile complete verbal, căci bolnavul poate uita detaliile luînd toate comprimatele o dată sau îşi poate fixa singur o schemă de tratament, mai ales cînd are de luat mai multe medicamente, ceea ce se poate solda cu consecinţe grave atît pentru bolnav cît şi pentru medic.

După ce se trec aceste date, în ordinea amintită, se dau în 5) continuare toate indicaţiile, cît mai clar şi detaliat, pentru administrarea corectă a medicamentului, de exemplu: înainte de masă, între mese, seara la culcare, împreună cu alt medicament prescris, se agită înainte de întrebuinţare, etc.

Dacă medicul consideră că tratamentul va mai trebui repetat, 6) dar nu este nevoie să indice de cîte ori, va scrie pe reţetă „se repetă la nevoie". In cazurile în care un medicament se ia numai într-o singură cură, sau medicul consideră că bolnavul respectiv trebuie să-l ia numai o dată, pentru ca bolnavul să nu mai repete tratamentul de la sine, se va scrie : „Non repetatur"; în acest caz chiar dacă se prezintă cu reţeta la farmacie, nu i se va elibera medicamentul; dimpotrivă, dacă medicul consideră că tratamentul indicat trebuie repetat, chiar dacă obişnuit se ia numai o dată, se va scrie pe reţetă „Repetatur"; în acest caz farmacistul este asigurat de medic că aşa cere conduita terapeutică corectă şi eliberează preparatul.

De asemenea pe eticheta ambalajului nu se va trece simplu „după aviz" ci se va transcrie exact de către farmacist indicaţiile date de medic la instrucţie.

VI. Reţeta se încheie cu data, semnătura şi parafa medicului.

VII. Adnotaţia este partea ce apare pe reţetă cînd a fost efectuată la farmacie şi cuprinde:

- ştampila farmaciei unde a fost efectuată reţeta;
- preţul medicamentelor;

- eventualele adaosuri făcute de farmacist pentru prepararea corectă a rețetei și semnătura farmacistului.

EXEMPLU DE REȚETA

I. Superscripția — Județul .....
Localitatea .....
Unitatea sanitară ....
Gratuit Da / Nu
Numele ..... Prenumele .....
Vîrsta ... Domiciliul: Județul .....
Localitatea ....Str..... Nr.....
Nr.fișă (reg.de consultații).....
Diagnostic .....

II. Invocația — Rp/

III. Inscripția

Efedrină sulfurică	0,36	g (baza)
Iodură de sodiu	13,5	g (adjuvant)
Sirop	36	g (corectiv)
Apă distilată ad	180	g (excipient)

IV. Subscripția — M.f. poțiune

V. Instrucția — D.s.intern, cîte o lingură de 3 ori/zi
Se repetă de trei ori

VI. — Data .....
Semnătura și parafa medicului

VII. Adnotația — Costul rețetei
Stampila farmaciei

Inscripţia şi subscripţia se pot formula fie în latineşte, fie în româneşte; instrucţia se va indica numai în românește.

Exemplu :

Superscriptia

Rp/ Aminophenazoni 0,15 g
Acidi acetylsalicilici 0,3 g
Phenobarbitali 0,02 g

D.t.d. capsulae amylaceae Nr.X

D.s.int.cîte o capsulă de 3 ori pe zi

Data

Semnătura,

Exemplul de mai sus, scris în latineşte, se poate scrie şi în românește:

Superscripţia

Rp/ Aminofenazonă 0,15 g
Acid Acetilsalicilic 0,3 g
Fenobarbital 0,02 g

Pentru o capsulă amilacee asemenea Nr.X

D.s.int.cîte o capsulă de 3 ori pe zi

Data

Semnătura,

Prescrierea rețetelor magistrale mai uzuale

Poțiunea (vezi definiția la descrierea formelor medicamentoase).

Exemplul 1 : Se indică sub formă de poțiune aminofenazonă 20 cg pe doză parțială (d.p.) și nicetamidă soluție 25%, 10 picături/d.p. Se va administra cu linguriță (d.p. fiind o linguriță), câte o linguriță de 2 ori pe zi, timp de 5 zile.

Fiind o formă lichidă, inscripția va fi calculată pe doză totală (d.t.), iar scopul pentru care se indică (antitermic) nu contraindică adăugarea unui corectiv al gustului, sirop în proporție de 20%. Se poate adăuga și un conservant pentru a împiedica dezvoltarea fungilor, exemplu nipagin 0,05%.

Calcule :-aminofenazona 20 cg/d.p. x 2/zi x 5 zile = 200 cg= = 2 g ;

-nicetamida 10 pic./d.p. x 2/zi x 5 zile= 100 pic.

Deoarece numărul total de picături depășește echivalentul într-un gram (1 g soluție apoasă = 20 pic.), cele 100 pic. vor fi transformate în grame: 20 pic. . . . . 1 g

100 pic. x

$$x = \frac{100 \cdot 1}{20} = 5$$

deci doza totală de soluție de nicetamidă este de 5 g.

Pentru calcularea cantității de sirop se va afla întîi cantitatea totală de poțiune. Aceasta se determină prin înmulțirea conținutului unei lingurițe (d.p.) cu numărul total de d.p., care este 10 (1 linguriță x 2/zi x 5 zile). Deci 5 g x 10 = 50 g = d.t. de poțiune.

La această cantitate de poțiune se va calcula 20% sirop:

100 g poțiune . . . . . 20 g sirop

50 g " x

$$x = \frac{50 \cdot 20}{100} = 10 \text{ g}$$

Toate calculele fiind efectuate se poate scrie rețeta:

Supersemnătura

Rp/	Aminofenazonă	2 g
	Nicotamidă	5 g
	Nipagin	0,025 g
	Sirop	10 g
	Apă distilată ad	50 g

M.f.poţiune

D.s.int.câte 1 linguriţă x 2/zi, 5 zile
Se va agita înainte de întrebuinţare.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : Se indică sub formă de poţiune clorpromazină hidroclorică 10 mg/d.p., folosind ca excipient şi corectiv aromatizant în acelaşi timp apă de mentă şi apă de melisă în părţi egale; se va da câte o lingură (d.p.) de 6 ori pe zi (d.pe zi), pentru 3 zile. Fiind o poţiune pentru calmarea greţurilor şi vărsăturilor, nu se va adăuga corectiv edulcorant (sirop).

Calcule : - clorpromazină 10 mg (d.p.) x 6 (d.zi) x 3 zile = = 180 mg = 0,18 g;

- excipient : 1 lingură (d.p.) x 6 (d.zi) x 3 zile = 18 linguri; 15 g (1 lingură) x 18 (nr.total al dozelor parţiale)= 270 g (cantitatea totală de poţiune).

Deoarece excipientul este format din două componente, se va lua din fiecare câte jumătate din greutatea totală (câte 135 g din fiecare); cantitatea de substanţă activă fiind foarte mică nu este necesar să se scadă din cantitatea totală de poţiune.

Prescrierea reţetei :

Supersemnătura

Rp/	Clorpromazină hidroclorică		0,18 g
	Apă de mentă Apă de melisă	~~aa~~ ad	135 g

M.f.potione

D.s.int. 1 lingură x 6/zi, 3 zile
Se repetă la nevoie.
Se păstrează la rece.

Data

Semnătura,

Exemplul 3 : Se indică o potiune hipnotică cu cloralhidrat 0,5 g/d.p. Se va administra cîte 1 linguriță (d.p.) seara, 6 zile. Pentru gust se adaugă sirop de coji de portocale 20%, iar pentru acțiunea iritantă a substanței active, mucilagiu de gumă arabică 20 %. Calcule : - Cloralhidrat 0,5 g/d.p. x 6 zile = 3 g
- Cantitatea totală de poțiune: 1 linguriță (5 g) x 6 = 30 g.
- Mucilagiu și sirop cîte 20%

100 g . . . . . 20 g
30 g x

$$x = \frac{20 \times 30}{100} = 6 \text{ g}$$

Prescrierea rețetei :

Superscripția

Rp/	Cloralhidrat		3 g
	Sirop de coji de portocale Mucilagiu de gumă arabică	aa	6 g
	Apă distilată	ad	30 g

M.f.poțione

D.s.int.cîte 1 linguriță seara la culcare.

Data

Semnătura,

Siropul medicamentos

Se indică, în sirop, tetraciclină 50 mg/Kgc/zi (pentru 24 ore), divizat în 4 doze partiale/zi, timp de 3 zile, la un copil de 30 Kg. Se va administra cu linguriţa, cîte o linguriţă (d.p.) la fiecare 6 ore.

Se calculează si se prescrie ca şi poţiunea cu diferenţa că excipientul este siropul si în acest caz nu mai este necesar un corectiv al gustului. La calcularea cantităţii de sirop se va tine seama că la o linguriţă corespund 6,5 g sirop. Se va utiliza conservant Nipagin 0,1%.

Calcule : - Tetraciclina 50 mg/Kgc/zi x 30 Kg x 3 zile = 4500 mg = 4,5 g;- Siropul 6,5 g (1 linguriţă) x 4/zi x 3 zile = 78 g; - Nipagin: 100 g poţiune . . . . 0,1 g

78 g " x

$$x = \frac{78 \times 0,1}{100} = 0,078 \text{ g}$$

Prescrierea reţetei :

Supersciptia

Rp/ Tetraciclină 4,5 g
Nipagin 0,078 g
Sirop ad 78 g

M.

D.s.int.cîte 1 linguriţă la fiecare 6 ore, 3 zile.

Data

Semnătura,

X **Infuzia**

Prezintă particularitatea că forma farmaceutică se indică la inscripţie înaintea bazei (drogul vegetal), iar excipientul nu mai apare pe ultimul loc ci, cantitatea de apă în grame se trece pe acelaşi rînd cu cantitatea de drog, fiind separată printr-o linie oblică, exemplu: 5/120 g. La subscriptie nu mai apare nici o indicaţie (poate lipsi), sau se poate folosi o formulă generală, cum

ar fi : „F.s.a." sau „F.l.a."

Exemplu: se prescrie o infuzie de specii pectorale 5%, la care se mai adaugă benzoat de sodiu 50 cg/d.p. Nefiind nici o contraindicaţie se va îndulci cu sirop 20%. Se va administra cu linguraa, 4 linguri pe zi, doza parţială fiind 1 lingură, timp de 2 zile. Nu se prescrie pe mai multe zile pentru că se alterează şi se va indica la instrucţie, se repetă la nevoie.

Calcule : se calculează mai întîi cantitatea totală de infuzie înmulţindu-se conţinutul unei doze parţiale (1 lingură) cu numărul total de d.p.: 15 g (1 lingură) x 4/zi x 2 zile = 120 g.

La această cantitate se află apoi ce doză de drog este necesară pentru a asigura o concentraţie de 5% :

100 g . . . . . 5 g drog
120 g x

$$x = \frac{120 \times 5}{100} = 6 \text{ g}$$

Benzoat de sodiu 50 cg/d.p. x 4/zi x 2 zile = 4 g

Spre diferenţă de poţiune la care în dreptul excipientului se trece cantitatea totală de poţiune precedată de cuvîntul ad, la infuzie este necesar să se treacă exact cantitatea de apă cu care se va trata drogul. De aceea, din cantitatea totală de infuzie (120 g în exemplul dat) se va scădea cantitatea de sirop şi celelalte componente. Diferenţa reprezintă cantitatea de excipient. Exemplu : din 120 g se va scădea 24 g sirop şi 4 g benzoat de sodiu, rămînînd 92 g apă distilată.

După cum se vede, cantitatea de drog nu se scade din cantitatea totală de infuzie pentru că el nu intră în forma finală (se foloseşte numai filtratul).

Prescrierea rețetei:

Superscripţia

Rp/ Infuzie de specii pectorale 6/92 g
Benzoat de sodiu 4 g
Sirop 24 g
F.s.a.
D.s.int.cîte 1 lingură x 4/zi, 2 zile

Se repetă la nevoie.

Data

Semnătura,

Decoctul

Se prescrie ca şi infuzia cu menţiunea formei la inscripţie de „decoct". Exemplu : se prescrie un decoct de rădăcină de Althea 6%, la care se mai adaugă licoare amoniacală anisată 10 pic./zi. Se va administra cîte 1 lingură x 5/zi, 2 zile.

Calcule :-cantitatea totală de decoct 15 g (d.p.) x 5 (d./zi) x 2 zile = 150 g;

- cantitatea de drog : 100 g . . . . . 6 g drog
  150 g x

$$x = \frac{150 \times 6}{100} = 9 \text{ g}$$

- cantitatea de sirop : 100 g . . . . . 20 g
  150 g x

$$x = \frac{150 \times 20}{100} = 30 \text{ g}$$

- licoarea amoniacală anisată : 10 pic./zi x 2 zile= 20 picături;

- cantitatea de apă : 150 g - 30 g (siropul) = 120 g

Prescrierea rețetei :

Superscriptia

Rp/ Decoct de rădăcină Althea 9/120 g
Licoarea amoniacală anisată XX pic.
Sirop 30 g

F.s.a.

D.s.int.cîte 1 lingură x 5/zi, 2 zile
Se repetă la nevoie

Data

Semnătura,

X **Picăturile apoase**

Sub această formă se prescriu medicamente foarte active care se dau în cantităţi mici (miligrame sau zecimi de miligram pe doză parţială). Excipientul este apa distilată, iar doza parţială constă obişnuit din 10-20 picături. Cînd substanţa este foarte toxică se va prescrie numai cît este necesar pentru tratamentul respectiv.

Exemplu : se prescrie atropină sulfurică 1 mg/d.p., în 10 picături excipient, de 2 ori pe zi, 5 zile.

Calcule : - atropina sulfurică 1 mg x 2/zi x 5 zile = 10 mg = 0,01 g;

- apă distilată 10 pic.(d.p.) x 2/zi x 5 zile = = 100 picături; fiind un număr mare de picături se vor transforma în grame : 20 pic. . . . . 1 g

100 pic. x

$$x = \frac{100 \times 1}{20} = 5 \text{ g}$$

Prescrierea reţetei :

Subscripţia

Rp/ Atropină sulfurică 0,01 g
Apă distilată ad 5 g
M.f.soluţie
D.s.int.cîte 10 pic.x2/zi, 5 zile
Data

Semnătura,

Pulberea nedozată

Este forma de administrare a pulberilor puţin active, care nu necesită o dozare precisă. Deoarece pe doză parţială (linguriţa) este cantitate mare de pulbere activă, nu este necesar să se mai adauge excipient (o pulbere inertă).

Exemplu : se va prescrie un amestec de pulberi alcaline care să conţină hidroxid de aluminiu si oxid de magneziu în părţi egale. Se va da o cantitate totală de 100 g, din care va lua cîte o linguriţă după mesele principale.

Scanned with OKEN Scanner

Prescrierea reţetei :

Superscripţia

Rp/ Hidroxid de aluminiu | aa 50 g
Oxid de magneziu

M.f.pulvis

D.s.int.cîte 1 linguriţă imediat după mesele principale

Data

Semnătura,

X **Pachetul**

Este o modalitate de administrare a pulberilor foarte active, care se dau în cantităţi mici si necesită o dozare precisă. Dacă pe doză parţială, cantitatea de pulbere activă este sub 0,5 g, se va adăuga excipient, o pulbere inertă (lactoză), pînă la 0,5-1 g.

La inscripţie, substanţele vor fi trecute în ordinea importanţei, conform regulei generale de scriere a inscripţiei, excipientul fiind trecut numai dacă este necesar. Cantităţile indicate în dreptul fiecărei substanţe pot reprezenta fie doza totală, fie doza parţială. In dreptul excipientului se va nota greutatea totală a unui pachet sau a cantităţii de pulbere necesară întregului tratament, precedată de cuvîntul „ad" (pînă la).

La subscripţie se va indica forma farmaceutică, numărul total de doze parţiale cît este necesar pentru întreg tratamentul şi operaţia prin care se obţine acest număr de doze parţiale (pachete). Dacă inscripţia a fost calculată pe doză parţială, la subscripţie se va indica formula: D.t.d.pachete (dă asemenea doze pachete Nr.); dacă inscripţia a fost calculată pe doză totală, la subscripţie se va indica: Div.in p.aeq.pachete Nr. (împarte în părţi egale pachete Nr.).

Instrucţia se indică conform regulilor generale.

Exemplul 1 : se prescrie în pachete papaverină clorhidrică 4 cg/d.p. şi fenobarbital 1 cg/d.p. Se va administra cîte 1 pachet de 3 ori/zi, 5 zile. Deoarece cantitate de pulbere activă pe d.p.

este foarte mică (5 cg), se va adăuga excipient lactoză pînă la - 0,5 g.

Prescrierea reţetei pe doză parţială :

Superscriptia

Rp/ Papaverină clorhidrică 0,04 g
Fenobarbital 0,01 g
Lactoză ad 0,5 g

D.t.d.pachete Nr.XV

D.s.int.cîte 1 pachet x 3/zi, 5 zile.

Data

Semnătura,

Prescrierea reţetei pe doză totală : în acest caz cantitatea unui pachet se va înmulţi cu numărul total de pachete (XV).

Superscriptia

Rp/ Papaverină clorhidrică 0,6 g
Fenobarbital 0,15 g
Lactoză ad 7,5 g

Div.in p.aeq.pachete Nr.XV.

D.s.int.cîte 1 pachet x 3/zi, 5 zile.
Se repetă la nevoie.

Data

Semnătura,

Exemplul 2: se indică sub formă de pachete acid acetilsalicilic cîte 50 cg/d.p. şi codeină fosforică cîte 2 cg/d.p. Se va administra cîte 1 pachet x 3/zi, 3 zile.

In acest caz cantitatea de pulbere activă depăşind 50 cg şi fiind în volum suficient, nu este necesar să se adauge excipient.

Prescrierea rețetei :

Superscripția

Rp/ Acid acetilsalicilic 0,5 g
Codeină fosforică 0,02 g

Dă asemenea pachete Nr.IX.

D.s.int.cîte 1 pachet x 3/zi, 3 zile.

Data

Semnătura,

Capsula amilacee (caseta).

Ca și în cazul pachetelor, inscripția poate fi indicată fie pe doză parțială, fie pe doză totală. Cînd cantitatea de pulbere activă este sub 25 cg pe capsulă, se va adăuga excipient, lactoză, pînă la 0,25 g; cînd pe doză partială (capsulă) se indică o cantitate mai mare de 25 cg de substanță activă, nu mai este necesar să se adauge excipient, substanța fiind ambalată în capsule de capacitatea cea mai adecvată (0,25 g, 0,5 g, 0,75 g, 1 g).

Exemplul 1 : se prescrie în casete extract de beladona cîte 2 cg/d.p. și papaverină clorhidrică 4 cg/d.p. Se va da cîte o casetă de 3 ori/zi, 3 zile, în scop antispastic. Fiind cantitate mică de pulbere activă pe doză partială (sub 25 cg), se va adăuga lactoză pînă la 0,25 g.

Prescrierea rețetei:

Superscripția

Rp/ Extract de beladona 0,02 g
Papaverină clorhidrică 0,04 g
Lactoză ad 0,25 g

D.t.d. capsulae amylaceae Nr.IX.

D.s.int.cîte o capsulă x 3/zi, 3 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : se prescrie aminofenazonă cîte 30 cg/d.p. şi cafeină natriubenzoică cîte 10 cg/d.p., în scop analgezic. Deoarece cantitatea de substanţă activă pe un caşet depăşeşte 25 cg, nu mai este necesar să se adauge lactoză. Astfel se va prescrie:

Superscriptia

Rp/ Aminofenazonă 0,3 g
Cafeină natriubenzoică 0,1 g

Dă asemenea caşete Nr.VI.

D.s.int.cîte o caşetă x 2/zi, 3 zile.

Data

Semnătura,

X **Pilula**

Este o formă de administrare a substanţelor foarte active care se dau pe doză parţială în cantităţi de ordinul centigramelor, miligramelor sau chiar mai puţin. Inscripţia se va indica totdeauna pe doză totală, iar cantitatea de excipient se poate nota în două moduri : fie că se trece greutatea totală a compoziţiei, necesară pentru întreg tratamentul, precedată de cuvîntul „ad", fie că se notează prescurtat „q.s" (cantitate suficientă). Denumirea excipientului va fi trecută sub un nume general „excipient pilular" deoarece pentru prepararea pilulelor, în farmacie, se va alege excipientul cel mai adecvat substanţelor indicate la inscripţie.

La subscripţie se va specifica forma farmaceutică şi în cîte pilule să împartă cantitatea totală cerută. Greutatea unei pilule este de 25-30 cg.

Exemplu : se prescrie sub formă de pilule teofilină 10 cg/d.p. şi acid nicotinic cîte 5 cg/d.p. Se va da cîte o pilulă x 3/zi, 5 zile, în scop vasodilatator. Se va calcula deci inscripţia pe doză totală. Fiecare doză parţială se va multiplica cu numărul total de pilule (3 pilule/zi x 5 zile = 15 pilule).

Prescrierea reţetei :

Supersciptia

Rp/ Teofilină 1,5 g
Acid nicotinic 0,75 g
Excipient pilular q.s.

Div.in p.aeq.pilulae Nr.XV.

D.s.int.cîte 1 pilulă x 3/zi, 5 zile.

Data

Semnătura,

sau se mai poate scrie :

Supersciptia

Rp/ Teofilină 1,5 g
Acid nicotinic 0,75 g
Excipient pilular ad 4,5 g

Div.in p.aeq.pilulae Nr.XV

D.s.int.cîte 1 pilulă x 3/zi, 5 zile.

Data

Semnătura,

In a doua reţetă s-a indicat greutatea totală a pilulelor, în grame, rezultată din înmulţirea greutăţii unei pilule (0,3 g) cu numărul total de pilule (15) precedată de cuvîntul „ad".

Gargare

Se prescriu pe doză totală iar excipientul poate fi apa distilată, cel mai adesea, alcoolul sau amestec de apă, alcool şi glicerină. Substanţele active se indică în anumite proporţii faţă de excipient, fie că se dau în procente (ex.2%, 5%), fie că se dau în părti (1 : 5, 1 : 10). Se pot prescrie sub formă diluată, folosindu-se ca atare sau se prescriu sub formă concentrată, indicîndu-se la instructie în ce proporţie trebuie diluată cu apă.

Exemplul 1 : se prescrie gargară cu bicarbonat de sodiu 5% în cantitate de 200 g, excipientul fiind apa distilată.

Superscriptia

Rp/ Bicarbonat de sodiu 10 g
Apă distilată ad 200 g

M.f.sol.

D.s.ext.câte o gargară de 2-3 ori/zi.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : se prescrie o gargară cu clorat de potasiu 3%, având ca excipient apa distilată, în cantitate de 100 g. Fiind în formă concentrată se va indica pentru gargară o linguriță la 1/2 pahar apă.

Prescrierea rețetei :

Superscriptia

Rp/ Clorat de potasiu 3 g
Apă distilată ad 100 g

M.f.sol.

D.s.ext.,pentru gargară, 1 linguriță la 1/2 pahar cu apă, de 2-3/zi.

Data

Semnătura,

Colutoria

Are ca excipient glicerina sau mierea de albine, sau un amestec în diferite proporții.

Exemplu : se prescrie un colutoriu cu borat de sodiu 3% în cantitate de 20 g. Se badijonează cavitatea bucală de 2-3 ori/zi.

Prescrierea rețetei :

Superscriptia

Rp/ Borat de sodiu 0,6 g
Glicerină ad 20 g

M.f.colutorium

D.s.ext., se badijonează mucoasa bucală de 2-3 ori/zi.

Data

Semnătura,

Inhalaţii

Excipientul este apa, alcoolul sau un amestec de alcool-apă, în proporţii diferite.

Exemplu : se prescrie pentru inhalaţii un amestec de mentol 2% şi eucaliptol 10%, în cantitate de 200 g. Se va introduce câte 2 linguri într-un vas cu jumătate de litru de apă fierbinte. Se inhalează vaporii sub un prosop.

Prescrierea reţetei :

Supersciripţia

Rp/ Mentol 4 g
Eucaliptol 20 g
Apă distilată ad 200 g

M.f.sol.

D.s.ext., inhalaţii, câte 2 linguri la 1/2 litru apă fierbinte.Se inhalează sub un prosop.

Data

Semnătura,

Colirul sau picături oftalmice.

Excipientul este apa distilată în care se dizolvă substanţele active în anumite proporţii. Cantitatea totală de colir, indicată la inscripţie, poate reprezenta o cantitate aproximativă şi atunci se indică la instrucţie câte zile va urma tratamentul, sau se dă cantitatea exactă necesară pentru perioada de tratament aprociată de medic.

Exemplul 1 : se prescrie un colir cu nafazolină clorhidrică 25 mg% şi acid boric 1 %, în cantitate totală de 20 g. Se va admi-

nistra cîte 2 picături de 3 ori/zi, în fiecare ochi, timp de 5 zile.

Prescrierea rețetei :

Superscriptia

Rp/ Nafazolină clorhidrică 0,005 g
Acid boric 0,2 g
Apă distilată ad 20 g

M.f.colir

D.s.ext., cîte 2 pic.în fiecare ochi, de 3 ori/zi, 5 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : se prescrie un colir cu pilocarpină clorhidrică 1 %. Se va administra cîte 2 pic. de 2 ori/zi, în fiecare ochi, 10 zile. Pentru a prescrie cantitatea exactă de colir se va înmulți cîte picături se dau pe doză parțială cu numărul total de doze parțiale, pentru ambii ochi. Apoi numărul total de picături se va transforma în grame și prin regula de trei simplă,se va afla cîtă substanță activă este necesară pentru a resulta o soluție de 1 %.

Calcule : - cantitatea totală de colir = 2 pic.(d.p.) x 2/zi x 10 zile x 2 ochi = 80 pic. = 4 g apă distilată;

- pilocarpina : 100 g ..... 1 g pilocarpină
4 g x

$$x = \frac{4 \times 1}{100} = 0,04 \text{ g}$$

Prescrierea rețetei :

Superscriptia

Rp/ Pilocarpină nitrică 0,04 g
Apă distilată ad 4 g

M.f.colir

D.s.ext., cîte 2 pic.de 2 ori/zi, în fiecare ochi, 10 zile.

Data

Semnătura,

Clisma

Excipientul este apa distilată. Cînd se administrează substanţe iritante se adaugă mucilagiu 20 % sau tinctură de opiu 5 picături pentru o clismă (se evită provocarea de contracţii peristaltice şi deci se favorizează reţinerea clismei).

Dacă inscripţia este calculată pentru mai multe clisme, la instrucţie se va indica ce cantitate de solutie să se administreze o dată (doza parţială). Obligator se va indica în prealabil o clismă evacuatoare.

Exemplu : se prescrie o clismă cu cloralhidrat 2 g/d.p. Se va da pentru două clisme care se vor administra seara, înainte de culcare. Fiind o substanţă iritantă se adaugă mucilagiu. Cantitatea unei clisme să fie 150 g.

Superscriptia

Rp/	Cloralhidrat		4 g
	Mucilagiu		60 g
	Apă distilată	ad	300 g

M.f.clisma

D.s.intrarectal cîte 150 g seara la culcare, după o clismă evacuatoare.

Data

Semnătura,

Supoziturul

Excipientul poate fi untul de cacao, glicerogelatina, dar sînt mai preferaţi excipienţii sintetici. Inscripţia poate fi calculată fie pe doză totală, fie pe doză parţială. Cantitatea de excipient se poate indica precis (1 g, 2 g, 3 g,) sau numai cu iniţialele q.s.(quantum satis = cantitate suficientă).

Exemplul 1 : se prescriu supozitoare pentru adulţi cu aminofenazonă 30 cg/d.p. şi fenobarbitul sodic 5 cg/d.p. Se vor administra cîte 2 supozitoare pe zi (doza parţială fiind 1 supozitor), timp de 5 zile. Se va prescrie pe doză parţială.

Superscriptia

Rp/ Aminofenazonă 0,3 g
Fenobarbital sodic 0,05 g
Unt de cacao ad 3 g

D.t.d. suppositoria Nr.X

D.s.intrarectal, câte 1 supozitor x 2/zi, 5 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : Se prescriu supozitoare cu aminofilină 25 cg/ d.p. Se va administra câte 1 supozitor de 3 ori pe zi, 4 zile. Se prescriu pe doză totală.

Superscriptia

Rp/ Aminophilini 3 g.
Cetyli phtalici q.s.

Div.in p.aeq, supp.Nr.X.

D.s.intrarectal, câte 1 supozitor x 3/zi 4 zile.

Data

Semnătura,

X Ovule (globule vaginale)

Se prescriu ca şi supozitoarele, folosindu-se aceiaşi excipienţi, cu deosebirea că greutatea unui ovul este de 4-6 g. Şi în acest caz, cantitatea de excipient poate fi notată cu „q.s.".

Exemplu : se prescriu ovule cu cloramfenicol 50 cg/d.p. Se administrează câte un ovul la 12 ore, 3 zile. Se scrie pe doză parţială.

Superscriptia

Rp/ Cloramfenicol 0,5 g
Glicerogelatină q.s.

Fă asemenea ovule Nr.VI

D.s.intravaginal, câte un ovul la 12 ore, 3 zile

Data

Semnătura,

Loţiunea

Se prescrie o loţiune cu oxid de zinc, talc şi glicerină, fiecare în proporţie de 25 %, în excipient apă distilată. Se prescrie o cantitate de 200 g din care se aplică prin tamponare pe zona iritată.

Superscriptia

Rp/ Oxid de zinc | ana 50 g
Talc | ana 50 g
Glicerină | ana 50 g
Apă distilată ad 200 g

M.f.loţiune

D.s.ext. se tamponează zona iritată de 2 - 3 ori pe zi. A se agita înainte de întrebuinţare.

Data

Semnătura,

Mucilagiul medicamentos

Se prescrie oxid de zinc 20 %, folosind ca excipient un mucilagiu, în cantitate de 150 g. Se tamponează zona iritată.

Superscriptia

Rp/ Oxid de zinc 30 g
Mucilagiu de metilceluloză ad 150 g

M.f.mucilagiu

D.s.extern. Se aplică de 2-3 ori pe zi, pe zona iritată.

Data

Semnătura,

Glicereul

Se prescrie un glicereu cu xilină clorhidrică 1 % şi fenazonă 5 %, în cantitate de 50 g. Se administrează sub formă de instilaţii, în otite, furuncule ale canalului auditiv.

Superscriptia

Rp/ Xilină clorhidrică 0,5 g
Fenazonă 2,5 g
Glicerină ad 50 g

M.f.glicereu

D.s. se instilează în urechea dureroasă câte 3 pic. x 2/zi.

Data

Semnătura,

Unguentul

Se prescrie un unguent cu cloramfenicol 1 % în lanolină. Se cere o cantitate de 20 g. Se va administra în fiecare ochi de 2 ori pe zi.

Superscriptia

Rp/ Cloramfenicol 0,2 g
Lanolină ad 20 g

M.f.ung.

D.s.extern. Se administrează în fiecare ochi de 2 ori/zi.

Data

Semnătura,

Pasta

Conţine cantitate mare de pulbere, cel puţin 50 %.

Exemplu : se prescrie o pastă cu oxid de zinc şi amidon, fiecare în proporţie de 25 % într-un amestec de excipient de lanolină şi vaselină, în părţi egale. Se cere o cantitate de 100 g pastă.

Superscriptia

Rp/ Oxid de zinc | ana 25 g
Amidon |
Lanolină | ana 25 g
Vaselină |

M.f.pasta

D.s.extern. Se aplică pe zona iritată.

Data

Semnătura,

Soluţia injectabilă

Excipientul este apa distilată, uleiul vegetal sau alţi solvenţi mai moderni; la inscripţie se indică substanţa activă şi excipientul, calculate pe doză totală; la subscripţie se indică : filtrarea, sterilizarea şi depirogenarea soluţiei şi dacă trebuie înfiolată, în cîte fiole să se împartă; la instrucţie, în cazul în care soluţia este eliberată în flacon mare, se va preciza cîţi ml de soluţie se vor administra.

Exemplul 1 : se prescrie o soluţie de glucoză 20 % în cantitate de 200 ml. Se va administra cîte 100 ml pe zi, în perfuzie.

Superscriptia

Rp/ Glucoză 40 g
Apă distilată ad 200 g

M.f.sol.,de filtrat,sterilisat
şi depirogenat

D.s.i.v.lent, în perfuzie

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : se prescrie o soluţie de xilină 0,5 %, în cantitate de 80 ml. Se va diviza în fiole de 20 ml, pentru infiltraţii în zona dureroasă.

Suprascripţia

Rp/ Xilină clorhidrică 0,4 g
Apă distilată ad LXXX ml

M.f.sol. de filtrat, sterilizat, şi depirogenat.
Div.in p.aeq.ampulae Nr.IV.
D.s.ext. pentru infiltraţii în zona dureroasă.

Data

Semnătura,

II B. REGULILE GENERALE DE PRESCRIERE A UNUI MEDICAMENT OFICINAL

Preparatele oficinale se prescriu pe reţetă după aceleaşi reguli ca şi preparatele magistrale, cu următoarele particularităţi:

- la inscripţie se trece numai denumirea preparatului (fără să se indice toate componentele) şi cantitatea necesară;
- subscripţia poate lipsi, deoarece s-a trecut la inscripţie cantitatea de medicament cerută;
- instrucţia se notează după aceeaşi regulă ca şi la formularea magistrală.

Preparatele oficinale pot intra şi în compoziţia preparatelor magistrale; în acest caz, la inscripţie se va specifica denumirea oficinală a preparatului şi cantitatea necesară.

Exemplul 1 : Suprascripţia

Rp/ Tinctură de nucă vomica 20 g

D.s.intern, câte 10 pic.x 3/zi, cu 1/2 oră înaintea meselor

principale. Se repetă de două ori.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : Superscripţia

Rp/ Spirt mentolat 1 % 100 g

D.s.extern, pentru fricţii

Data

Semnătura,

Exemplul 3 : Superscripţia

Rp/ Inf.de răd. Ipeca 0,1/80 g
Benzoat de sodiu 4 g
Sirop codeină 10 g

F.s.a.

D.s.intern, 1 linguriţă x 6/zi

Data

Semnătura,

(Siropul de codeină din reţetă este preparat oficinal)

III C. REGULILE GENERALE DE PRESCRIERE A UNUI MEDICAMENT TIPIZAT

Prescripţia medicală a formelor tipizate conţine obligatar toate părţile reţetei, ca şi în cazul formelor magistrale, cu următoarele particularităţi:

- la inscripţie se notează denumirea comercială a preparatului (fără să se mai indice toate componentele) şi cantitatea de substanţă din forma medicamentoasă cerută; acest lucru este absolut necesar atunci cînd un medicament este condiţionat într-o anumită formă cu diferite dozări, ca de exemplu preparatul Algocalmin care

este condiţionat în supozitoare cu 0,3 g sau 1 g. Deci la inscripţie va trebui să se indice din care supozitoare să elibereze farmacistul;

- la subscripţie se va indica, cu cifre romane, numărul total de doze (forme farmaceutice) necesare tratamentului (exemplu: fiole Nr.V, comprimate Nr.XX). Nu este permis să se noteze cantitatea totală de forme medicamentoase pe acelasi rînd cu denumirea preparatului, adică să se comprime inscripţia cu subscripţia. De exemplu:

Rp/ Ser fiziologic fiole X (greşit)

Rp/ Ser fiziologic
fiole Nr.X (corect)

- instrucţia se prescrie după aceleaşi reguli ca şi la formularea magistrală.

Exemple de prescriere a preparatelor tipizate

Comprimate

Exemplul 1 : se prescrie Feniramin, în comprimate, pentru un adult. Va lua cîte 1 comprimat x 2/zi, 4 zile. In farmacie sînt comprimate cu 50 mg şi 10 mg substanţă activă. Se va specifica deci la inscripţie, din care comprimate dorim.

Superscripţia

Rp/ Feniramin 0,05 g

Comprimate Nr.VIII

D.s.intern, cîte 1 comprimat x 2/zi,
4 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : se prescriu comprimate de Acid acetilsalicilic, cîte 2 comprimate/d.p. x 3/zi, după mese, timp de 5 zile. Fiind condiţionate într-o singură dozare (0,5 g) nu este obligator să se indice cantitatea la inscripţie.

Superscripţia

Rp/ Acid acetilsalicilic
Compr.Nr.XXX
D.s.intern, cîte 2 compr.x 3/zi,după mese, 5 zile.

Data

Semnătura,

Drajeuri

Se prescrie un tratament cu Viplex, cîte 2 drajeuri de 2 ori pe zi. In farmacii, fiind ambalate în flacoane de cîte 30 drajeuri la subscripţie se va indica 1-2 flacoane.

Superscripţia

Rp/ Viplex
Flacoane Nr.II
D.s.intern, cîte 2 drajeuri x 2/zi

Data

Semnătura,

Granule

Se prescrie Calciu granulat, 1 linguriţă x 3/zi. Este ambalat în cutii.

Superscripţia

Rp/ Calciu granulat
Cutii Nr.II
D.s.intern, cîte 1 linguriţă x 3/zi

Data

Semnătura,

Sirop

Se prescrie Sirogal, 1 linguriţă x 4/zi, cît timp este nevoie.

Superscripţia

Rp/ Sirogal

Flacon Nr.I

D.s.intern, câte 1 linguriță x 3/zi
Se repetă la nevoie.

Data

Semnătura,

Vin medicamentos

Se prescrie Vin tonic, câte 1 lingură x 2/zi, înainte de masă cu 15-30 minute.

Superscripția

Rp/ Vin tonic
Flacon Nr.II

D.s.intern, câte 1 lingură x 2/zi
înaintea meselor principale
cu 15-30 minute

Data

Semnătura,

Pulverizații

Se indică pulverizații cu Cedecam, la nivelul cavității bucale, de 2-3 ori pe zi.

Superscripția

Rp/ Cedecam
Flacon Nr.I

D.s.extern, se va pulverniza cavitatea
bucală de 2-3 ori pe zi

Data

Semnătura,

Comprimate sublinguale

Se prescriu comprimate de Nitroglicerină. Se va ține sub limbă câte 1 comprimat în timpul crizei. Se poate repeta după 15 minute.

Superscriptia

Rp/ Nitroglicerină
Tub Nr.I

D.s. se va ţine sub limbă cîte 1 comprimat în timpul crizei. Se va repeta după 15 minute.

Data

Semnătura,

Trochişti

Se indică Faringosept din care se va ţine în gură cîte 1 comprimat x 4/zi, după mese. Denumirea de trochist fiind puţin cunoscută publicului, la instrucţie se va putea utiliza termenul de comprimat.

Superscriptia

Rp/ Faringosept
Cutie Nr.I

D.s.extern, se va tine în gură cîte 1 compr.x 3-4/zi, după mese.

Data

Semnătura,

Colir

Se prescrie Colir cu sulfacetamidă, cîte 2 pic. în fiecare ochi, din 3 în 3 ore.

Superscripţie

Rp/ Colir cu sulfacetamidă
Flacon Nr.I

D.s.extern, se va instila în sacul conjunctival cîte 2 pic. în fiecare ochi, din 3 în 3 ore.

Data

Semnătura,

Unguent oftalmic

Se prescrie Unguent cu pilocarpină din care să se aplice pe marginea ciliară palpebrală, de 4 ori pe zi.

Superscriptia

Rp/ Unguent cu pilocarpină
Tub Nr.I

D.s.extern, se aplică pe marginea pleoapei de 4 ori pe zi.

Data

Semnătura,

Soluție pentru administrare auriculară

Se prescrie Boramid, 10 pic. x 3/zi, pentru instilații în conductul auditiv extern.

Superscriptia

Rp/ Boramid
Flacon Nr.I

D.s.extern, se instilează câte 10 pic.x 3/zi în fiecare ureche.

Data

Semnătura,

Picături nazale

Se prescrie Fedrocain, din care se instilează în fiecare nară câte 5 pic.x 4/zi.

Superscriptia

Rp/ Fedrocain
Flacon Nr.I

D.s.extern, se va instila în fiecare nară câte 5 pic. de 4 ori pe zi.

Data

Semnătura,

Unguent

Se prescrie Saliform, pentru aplicatii locale, sub formă de frictie, seara la culcare.

Superscriptia

Rp/ Saliform
Tub Nr.I

D.s.extern, se va fricționa regiunea dureroasă, seara la culcare.

Data

Semnătura,

Supozitoare

Se prescrie pentru un adult supozitoare cu Algocalmin, câte un supozitor x 2/zi, 3 zile. In farmacie există supozitoare cu 0,3 g și 1 g substanță activă. Se va specifica din care dozare să se elibereze.

Superscriptia

Rp/ Algocalmin 1 g
Supozit.Nr.VI

D.s.intrarectal, câte 1 supozitor x 2/zi 3 zile.

Data

Semnătura,

Preparate injectabile

Exemplul 1 : când soluția este de o anumită concentrație, dar în fiole de volume diferite; se prescrie Vitamina C. In farmacie se găsește soluție 10 % în fiole de 2 ml și 5 ml. Se va specifica din care fiole se recomandă.

Superscriptia

Rp/ Vitamina C V ml
Fiole Nr.X
D.s.i.m. câte 1 fiolă

la două zile

Data

Semnătura,

Exemplul 2 : cînd soluţia este de concentraţii diferite şi condiţionată în fiole de acelaşi volum; se prescrie Sulfat de Atropină, care este condiţionat în fiole de 1 ml cu soluţii de 1 %o şi 0,25 %o. Se va indica, unui adult, cîte o fiolă, din soluţia 1 %o, pe zi, sub-cutan, timp de 3 zile.

Superscripţia

Rp/ Sulfat de Atropină 1 %o
Fiole Nr.III
D.s.s.c., cîte 1 fiolă/zi,
3 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 3 : cînd pe fiolă este notată cantitatea de substanţă activă în grame. Se prescrie Vitamina B_1 în injecţii intramusculare. In farmacie există fiole cu 10 mg, 25 mg şi 100 mg. Se recomandă cîte o fiolă de 25 mg pe zi, timp de 10 zile.

Superscripţia

Rp/ Vitamina B_1 0,025 g
Fiole Nr.X
D.s.i.m., cîte 1 fiolă/zi,
10 zile.

Data

Semnătura,

Exemplul 4 : cînd pe fiole este notată cantitatea de substanţă în unităţi; se indică un tratament cu Estradiol, cîte 5000 UI pe zi, timp de 12 zile, din ziua a 7-a după menstre, în injecţii intramusculare; în farmacie se găsesc fiole cu 5000 UI şi 25000 UI.

Superscripţia

Rp/ Estradiol . 5000 UI
Fiole Nr.XII

D.s.i.m. cîte 1 fiolă/zi,din ziua a 7-a după menstre.

Data

Semnătura,

D. PRESCRIEREA PE RETETA A DOUA SAU MAI MULTE MEDICAMENTE

Cînd avem de prescris pe reţetă mai multe medicamente, se vor trece toate preparatele pe o singură reţetă astfel: superscripţia şi invocaţia se scriu o singură dată, apoi se prescrie pe rînd fiecare preparat cu cele trei părţi fundamentale ale reţetei (inscriptia, subscriptia, instructia) şi se încheie cu data si semnătura o singură dată. Fiecare preparat se numerotează pentru a atrage atenţia farmacistului că are de eliberat mai multe medicamente. Dacă s-a epuizat prima faţă a retetei şi mai sînt de scris preparate, se va nota jos în dreapta retetei „verte", adică întoarce.

Exemplu : se prescrie Efitard care se găseste în flacoane cu pulbere ce urmează să fie dizolvată în momentul întrebuinţării;se va administra i.m. cîte 1 flacon la 12 ore timp de 3 zile; fiecare flacon se va dizolva în 2 ml ser fiziologic. Pe reţetă vor apare deci, două preparate. Pentru fiecare flacon de Efitard este necesară cîte o fiolă de ser fiziologic (fiola de ser o dată desfăcută nu se va mai păstra).

Superscripţie

Rp/ 1) Efitard
Flac.Nr.VI

D.s.i.m. cîte 1 flac.la 12 ore

x x

2) Ser fiziologic
Fiole Nr.VI

D.s. se dizolvă fiecare flacon
cu 2 ml ser

Data

Semnătura,

E. ADMINISTRAREA UNUI MEDICAMENT IN FUNCTIE DE GREUTATEA CORPORALA

Exemplu : se administrează Eritromicină propionil, 40 mg/Kgc în 24 ore, divizată în 4 prize (la 6 ore), la un copil de 20 Kg, timp de 3 zile. Medicamentul este condiţionat în comprimate de 200 mg. Prima doză va fi, faţă de dozele următoare, dublă.

Calcule : 40 mg x 20 Kg = 800 mg = 4 comprimate/zi

Pentru 3 zile sînt necesare deci, 12 comprimate, din care va lua prima doză 2 comprimate şi apoi la fiecare 6 ore cîte 1 comprimat.

Superscripţia

Rp/ Eritromicină propionil 0,2 g
Comprimate Nr.XII

D.s.intern, 2 comprimate prima doză, apoi cîte 1 comprimat la 6 ore.

Data

Semnătura,

Scanned with OKEN Scanner

F. PRESCRIEREA UNUI MEDICAMENT PE AN DE VIRSTA

Exemplu : se prescrie Digitalină, o picătură pentru fiecare an de vîrstă, pentru 24 ore, divizată în doze parţiale, la un copil de 6 ani. Tratamentul va fi repartizat pe 3 zile, ca tratament de atac, apoi se continuă cu 2 picături pe zi, timp de 7 zile, ca tratament de întreţinere.

Calcule : 1 picătură/an de vîrstă x 6 ani = 6 picături/zi

Doza parţială va fi deci de 3 picături, iar doza totală, pe întreg tratamentul va consta din 18 picături (doza de atac administrată în primele 3 zile) plus 14 picături (doza de întreţinere - 2 pic./zi, 7 zile), adică în total 32 picături.

In farmacie Digitalina se găseşte în flacoane de 10 ml cu soluţie de digitoxină 1 %o, echivalînd cu 50 picături/ml. Deoarece din farmacie se eliberează un flacon întreg, la instrucţie se va indica foarte precis modul de administrare a preparatului, strict cît este necesar.

Superscripţia

Rp/ Digitalină

Flacon Nr.I

D.s.intern, cîte 3 pic.x2/zi,
timp de 3 zile, apoi cîte
2 picături/zi, timp de
7 zile.

Data

Semnătura

F A R M A C O D I N A M I E

I. MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sînt substanţe care, administrate în organism produc efecte asemănătoare excitării simpaticului sau parasimpaticului, sau dimpotrivă au acţiune blocantă. Ele pot acţiona la nivel central, ganglionar, pe terminaţiile nervoase presinaptice sau pe receptor.

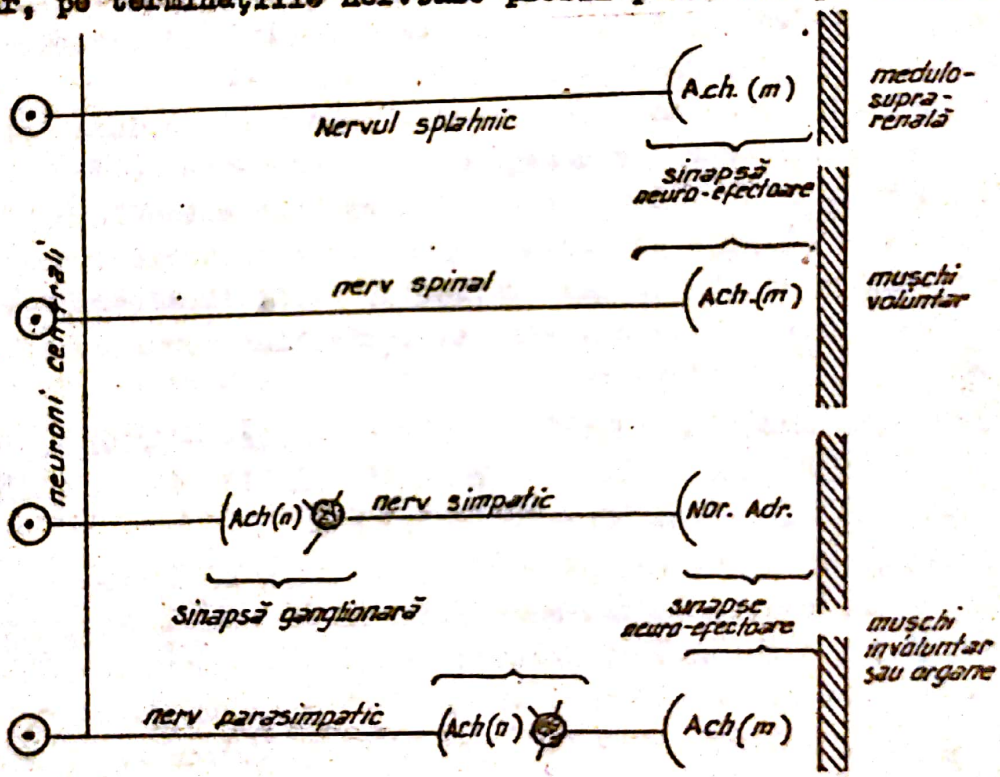


Fig.2. Calea impulsului nervos de la S.N.C. la periferie
(după Smith - 1961, completată)

Ach. (n) = acetilcolină cu efecte nicotinice
Ach. (m) = acetilcolină cu efecte muscarinice
Nor. şi Adr. = noradrenalină şi adrenalină

Astfel, după sediul şi felul acţiunii aceste medicamente se clasifică în :

1. Parasimpatomimetice
2. Parasimpatolitice
3. Ganglionare
4. Simpatomimetice
5. Simpatolitice

A. PARASIMPATOMIMETICE

Denumite şi colinergice, sînt substanţe care introduse în organism reproduc efectele excitării parasimpaticului. Acţiunea principală se exercită la nivelul sinapsei neuroefectoare. Unele dintre ele mai acţionează şi la nivelul sinapselor ganglionare, neuromusculostriate şi central. Intre acţiunile mai importante se numără: hipotensiunea arterială, bradicardie, stimularea musculaturii netede intestinale, bronşice, uterine, veziculei biliare; de asemenea mai produc miază, tulburări de acomodare şi creşterea secreţiei glandelor exocrine. Se clasifică în:

- colinergice cu acţiune directă: esteri ai colinei (acetilcolina, metacolina, etc) care acţionează în funcţie de doză pe receptorii muscarinici şi nicotinici şi substanţe muscarinice (muscarina, pilocarpina) care acţionează numai pe receptorii muscarinici;
- colinergice cu acţiune indirectă: anticolinesterazice reversibile (ezerina, neostigmina, etc) şi anticolinesterazice ireversibile (derivaţii organofosforici).

Exp.1. Demonstrarea acţiunii acetilcolinei, neostigminei (Miostin) şi pilocarpinei asupra aparatului cardiovascular şi respirator la cîine.

Experienţa se execută pe cîine narcotizat cu cloralozâ 0,1 g/kgc i.v., sau pe iepure anesteziat cu uretan soluţie 10%, 1 g/kgc i.p. După instalarea anesteziei, se descoperă una din carotidele comune şi se introduce o canulă de sticlă în formă de T, care este pusă în legătură cu un manometru cu mercur tip Ludwig, prin intermediul căruia se înscriu variaţiile presiunii carotidiene pe un cilindru înnegrit cu fum. Pe acelaşi cilindru se înregistrează şi mişcările respiratorii prin intermediul unui pneumograf pus în legătură cu o tobiţă Marey.

Curba care înscrie presiunea arterială prezintă trei feluri

de oscilaţii:

- oscilaţii cardiace, ce reprezintă variaţiile presiunii maxime şi minime şi care ne dau date despre amplitudinea şi frecvenţa contracţiilor cardiace;

- oscilaţii respiratorii, mai mari, care corespund unei perioade inspir-expir. Sînt mai marcate la cîine decît la om şi constau dintr-o creştere a presiunii la sfîrşitul inspirului şi o scădere în expir;

- pe un traseu mai lung, se observă ondulaţii mai largi, care sînt datorită variaţiilor periodice ale tonusului funcţional al arteriolelor şi relevă efectul centrului vaso-motor bulbar.

Inregistrarea mişcărilor respiratorii pune în evidenţă amplitudinea şi frecvenţa acestora.

Prin intermediul unui electrocardiograf se urmăreşte şi traseul EKG.

In urmărirea efectelor unei substanţe la nivelul aparatului cardio-vascular, pe traseul înregistrat, se va observa rapiditatea apariţiei acestor efecte (timpul scurs de la administrarea preparatului şi apariţia primelor modificări sau perioada de latenţă), atingerea efectului maxim (brusc sau lent), durata acţiunii (scurtă sau prelungită) şi revenirea la nivelul iniţial (normal) care poate fi treptată sau rapidă. De asemenea se va observa tahicardia sau bradicardia.

La nivelul respiraţiei se va urmări creşterea sau reducerea atît a amplitudinii cît şi a frecvenţei mişcărilor respiratorii.

Pe fondul unei presiuni arteriale şi respiraţii normale, se injectează succesiv următoarele substanţe:

- acetilcolină 5-10 /ug/kg i.v.
- neostigminâ 0,2 mg/kg i.v.
- pilocarpină 0,1 mg/kg i.v.

aşteptîndu-se după fiecare substanţă revenirea la normal.

După acetilcolină se va produce, imediat, o scădere bruscă a presiunii arteriale şi bradicardie. Efectul este de scurtă durată şi presiunea arterială revine rapid la nivelul iniţial. La nivelul respiraţiei, după o scurtă apnee, apare o respiraţie neregulată. Aceste efecte se datoresc acţiunii acetilcolinei asupra receptorilor colinergici postganglionari şi se mai numesc efecte muscarini-

ce. La această doză acetilcolina produce vasodilatație precapilară și deprimarea cordului, cu reducerea amplitudinii contracțiilor și scăderea conductibilității (vizibile și pe cardioscop). Acțiunea de scurtă durată e datorită, pe de o parte intervenției mecanismelor compensatorii declanșate pe cale reflexă cu punct de plecare presoreceptorii de la nivelul zonelor reflexogene, iar pe de alta hidrolizei rapide a acetilcolinei sub acțiunea colinesterazei.

Neostigmina produce aceleași efecte ca și acetilcolina. Ea acționează asupra aceloraşi receptori ca și acetilcolina, dar printr-un mecanism indirect. Aceasta blochează colinesteraza și protejează astfel acetilcolina, care poate să-și exercite actiunile ceva mai intens.

Pilocarpina declanșează o hipotensiune si bradicardie ce se instalează rapid, asemănătoare aceleia obținută după acetilcoliná, dar de mai mică intensitate. Respirația este perturbată ca și după acetilcoliná. La dozele clinice, pilocarpina acționează direct asupra receptorilor muscarinici și nu este distrusă de colinesterază.

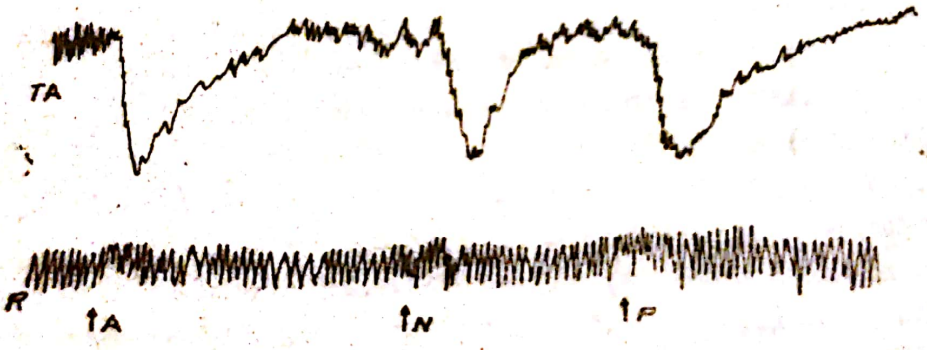


Fig.3. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respirația
A. = Acetilcolina 10 µg/kg i.v.
N. = Neostigmina 0,5 mg/kg i.v.
P. = Pilocarpina 0,1 mg/kg i.v.

Exp.2. Intărirea acţiunii acetilcolinei prin neostigmină

La animalul de experienţă, pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se înregistrează curbele normale. Se administrează apoi succesiv: acetilcolină 2 µg/kg i.v. ca doză marter, neostigmină 0,2 mg/kg i.v. şi din nou acetilcolină în doză egală cu marterul. După fiecare injectare se aşteaptă revenirea curbelor la normal.

La doza utilizată, acetilcolina determină modificări slabe, atît la nivelul presiunii arteriale, cît şi a respiraţiei, păstrînd însă acelaşi aspect cunoscut din experienţa anterioară. Analizînd efectele aceleiaşi doze de acetilcolină, administrată după neostigmină, se observă că acestea sînt mult mai accentuate, atît ca intensitate cît şi ca durată. Acest lucru se explică prin aceea că acetilcolina a putut acţiona mai intens, fiind protejată de neostigmină, care a blocat trecător colinesteraza. Această experienţă are un interes mai ales teoretic, demonstrînd că acetilcolina este repede hidrolizată în organism şi că neostigmina o protejează prin blocarea colinesterazei.

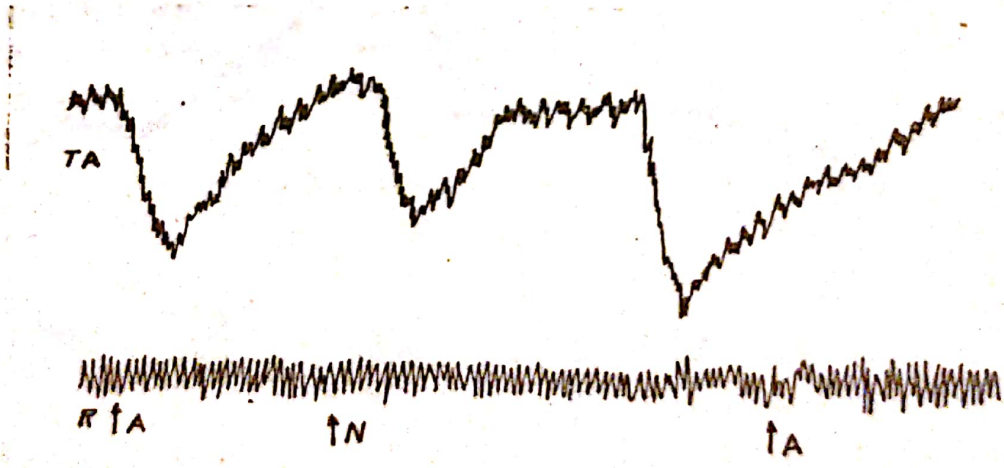


Fig.4. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A. = Acetilcolină 2 µg/kg i.v.
N. = Neostigmină 0,2 mg/kg i.v.

Exp.3. **Acţiunea nicotinică a acetilcolinei**

La un câine, pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se înscriu curbele normale, apoi se injectează i.v. o doză martor de acetilcolină 10 µg/kg. După revenirea la normal, se administrează 1-2 mg/kg i.v. atropină - blocant al receptorilor muscarinici. Se lasă 15 minute pentru instalarea acţiunii atropinei şi se repetă aceeaşi doză de acetilcolină. Apoi, se injectează o doză mare de acetilcolină - 1 mg/kg i.v.

După doza martor de acetilcolină (Ach) se observă modificările cunoscute deja, atît la nivelul aparatului cardiovascular cît şi respirator, adică hipotensiune cu bradicardie şi tulburarea respiraţiei. După instalarea acţiunii atropinei, repetarea dozei martor de Ach nu produce nici o modificare, dovadă că au fost blocaţi receptorii muscarinici. După doza mare de Ach (doza nicotinică) apare o creştere bruscă şi înaltă a presiunii arteriale, cu tahicardie şi stimularea intensă a respiraţiei.

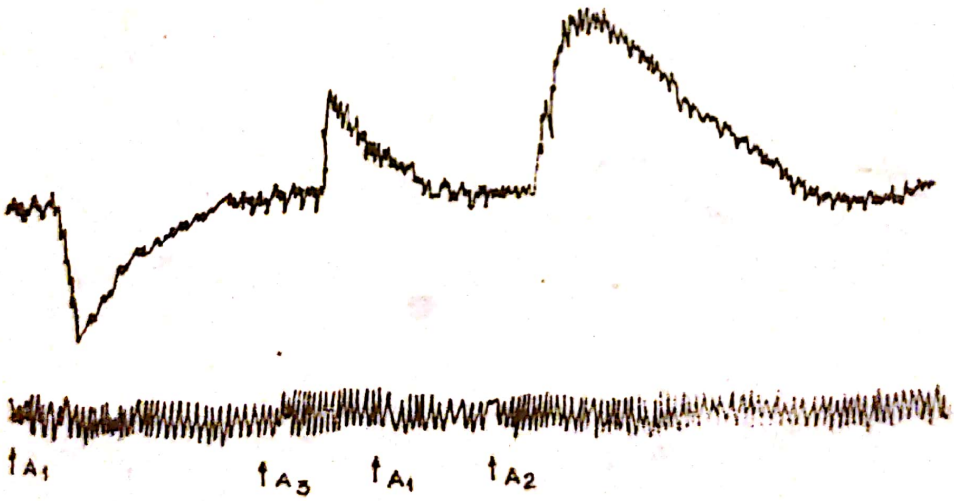


Fig.5. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A_1 = Acetilcolină 10 µg/kg i.v.
A_2 = Acetilcolină 1 mg/kg i.v.
A_3 = Atropină 1 mg/kg i.v.

Acest efect al Ach la doza mare se datoreşte acţiunii sale excitante la nivelul ganglionilor nervoşi vegetativi simpatici şi parasimpatici. Intrucît receptorii colinergici viscerali au fost blocaţi de atropină (altfel animalul ar succomba prin oprirea cordului) efectele stimulării ganglionilor parasimpatici nu se pot vedea şi apar numai efectele excitării ganglionilor simpatici,realizînd un efect asemănător excitării puternice a simpaticului. La acest efect exagerat contribuie şi descărcarea adrenalinei din medulo-suprarenală, care se comportă ca un ganglion nervos vegetativ. Hipertensiunea nu este însoţită de bradicardie compensatoare, cum se ştie că apare după adrenalină sau excitarea simpaticului, deoarece receptorul colinergic visceral este blocat de atropină.

Exp.4. Acţiunea acetilcolinei şi neostigminei asupra muşchiului striat

a) Pe muşchiul in situ : două broaşte se injectează în sacul limfatic dorsal, una cu 0,2 ml din soluţia de neostigminã 1%, iar cealaltă cu 5 /ug Ach. Se introduc sub cîte un clopot de sticlă şi se observă instalarea acţiunii substanţelor. După cîteva minute, la ambele broaşte apar contracţii fasciculare asincrone datorită acţiunii substanţelor asupra fibrei musculare striate.

b) Pe muşchiul izolat : de la o broască spinalizată se izolează un muşchi gastrocnemian şi se fixează la miograful Gautrelet. Apoi, se introduce într-o baie cu ser fiziologic aerat continuu. Muşchiul în repaus înscrie pe cilindrul înscriitor o linie dreaptă. Se adaugă în baie 0,1 ml din soluţia de Ach 20%. Va apare imediat o contracţie musculară evidentă, dar de scurtă durată. Se spală muşchiul şi apoi se introduce în baie 0,1 ml din soluţia de neostigminã 5%o. Se va produce o contracţie energică şi persistentă, în urma acţiunii directe a neostigminei şi acumulării de Ach. Dacă se repetă, după intrarea muşchiului în repaus, aceeaşi doză de Ach, contracţia va fi mai puternică şi mai persistentă comparativ cu cea produsă de prima doză de Ach. Intărirea efectului Ach se datoreşte acţiunii de protecţie a neostigminei faţă de Ach, care nu mai este distrusă de colinesterază.

Aceste acţiuni justifică utilizarea neostigminei în miastenie şi în cazurile de supradozare de d-tubocurarinã (Fig.6).

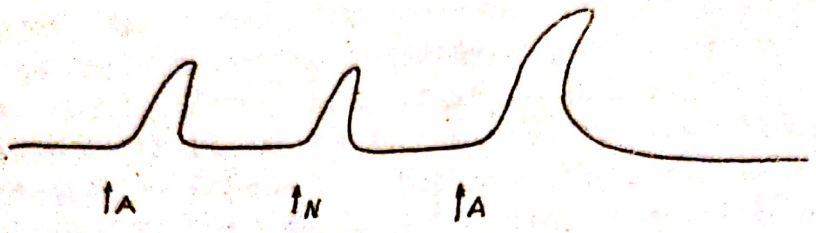


Fig.6. A. = Acetilcolină 0,1 ml sol. 20%
N. = Neostigminã 0,1 ml sol. 5‰

Exp.5. Acţiunea pilocarpinei şi atropinei asupra secreţiei salivare şi lacrimale la şoarece

Trei şoareci se introduc în cîte un borcan de sticlă. Primul şi al doilea sînt injectaţi intraperitoneal cu cîte 0,2 ml din soluţia de pilocarpinã 1%, iar al treilea este lăsat ca martor. După cîteva minute se examinează animalele cu ochiul liber sau cu o lupă. Se va observa că, în comparaţie cu martorul, primii doi şoareci prezintă o secreţie salivară şi lacrimală abundentă, datorită acţiunii stimulante a pilocarpinei la nivelul glandelor respective. După apariţia efectului la pilocarpinã, se va injecta tot i.p. numai la primul şoarece, 0,3 ml din soluţia de atropinã 1‰. Dacă, după cîteva minute, se examinează din nou şoarecii, se va constata că, în comparaţie cu ceilalţi doi, animalul care a primit atropinã prezintă o reducere a secreţiilor cu uscarea mucoaselor, datorită acţiunii antagoniste a atropinei faţă de pilocarpinã la nivelul receptorilor colinoreactivi postganglionari (muscarinici).

Aceste efecte, atît de stimulare cît şi de blocare a secreţiei glandelor exocrine, uneori sînt căutate. Adesori însă, ele apar ca efecte secundare neplăcute, cînd sînt utilizate pentru acţiunea lor la alt nivel decît glandular şi pentru care bolnavii trebuie să fie avizaţi.

Exp.6. Acţiunea neostigminei şi pilocarpinei la nivelul ochiului

Experienţa se efectuează pe iepuri. Pentru demonstrarea practică a efectelor unei substanţe la nivelul ochiului, se va ţine seama de o serie de indicaţii şi anume:

- nu se vor folosi iepuri albinoşi, care prezintă variaţii spontane ale dimensiunilor pupilare;
- animalele, plasate în cuşti de contenţie, sînt aşezate cu spatele la fereastră şi cu faţa către o lampă de 40 W pentru o iluminare uniformă;
- experimentarea se face după o perioadă de 30 minute de acomodare a animalelor în aceste condiţii;
- substanţele folosite se administrează sub formă de coliruri apoase, din care se vor instila 1-2 picături în sacul conjunctival a ochiului drept, ochiul stîng rămînînd martor;
- se apreciază întîi aspectul normal al vascularizaţiei conjunctivei;
- se măsoară (cu un şubler sau riglă) diametrul pupilar normal;
- se ia reflexul fotomotor normal (adică de acomodare la lumină)cu o sursă puternică de lumină, observîndu-se micşorarea pupilei;
- se ia reflexul cornean cu un excitant mecanic (fragment de vată efilat) care declanşează o clipire bruscă.

Nu se pot urmări reflexul de acomodare la distanţă (animalele nu pot fixa la comandă un obiect) şi nici tensiunea intraoculară. Pentru înţelegerea modului de acţiune a diferitor substanţe la nivelul ochiului dăm mai jos schema inervaţiei ochiului:

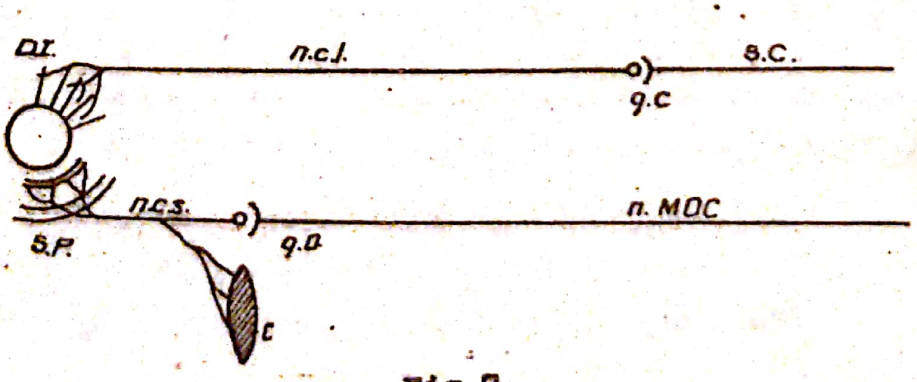


Fig.7.

n.c.l. = nervii ciliari lungi
g.c. = ganglionul cervical
S.C. = simpaticul cervical
D.I. = dilatatorul irian
n.c.s. = nervii ciliari scurți
g.o. = ganglionul oftalmic
n.M.O.C. = nervul motor ocular comun
C. = cristalinul
S.P. = sfincterul pupilar

Pentru demonstrație se folosesc doi iepuri, ținîndu-se seama de parametrii stabiliți. In sacul conjunctival al ochiului drept se instilează, la unul din iepuri, soluție de pilocarpină 1%, iar la celălalt soluție de neostigminâ 1%, observîndu-se efectele apărute ulterior, în comparație cu ochiul stîng al fiecărui iepure.

Iepurele căruia i s-a instilat colir cu pilocarpină prezintă o evidentă micșorarea a dimaterului pupilar (miozâ), care se instalează în 10-15 minute, cu o durată de circa 10-24 ore și de asemenea pentru 1-2 ore animalul pierde reflexul de acomodare la lumină (reflexul fotomotor). Se mai observă o abundentă secreție lacrimală. Aceste efecte se datoresc acțiunii pilocarpinii asupra receptorilor muscarinici de la nivelul ochiului.

Iepurele căruia i s-a administrat colir cu neostigminâ, prezintă miozâ după 5-10 minute, care se intensifică repede devenind foarte puternică la 30 minute, cînd pupila capătă un aspect aproape punctiform. Mioza se menține cîteva ore, apoi scade treptat, diametrul pupilar revenind la dimensiunea normală în 1-3 zile.Totodată, reflexul fotomotor este abolit pentru aproximativ 3-4 ore.

Comparînd acțiunea neostigminei cu cea a pilocarpinei se constată că la prima este mai energică și mai de durată.

Exp.7. Acțiunea parasimpatomimeticelor la nivelul intestinului izolat de iepure

(Vezi cap. „Spastice și spasmolitice").

B. PARASIMPATOLITICE

Sînt denumite acele substanţe care inhibă efectele muscarinice ale parasimpatomimeticelor sau ale excitării parasimpaticului. Acţiunea lor se exercită, în special, asupra aparatului cardiovascular, respirator, asupra glandelor cu secreţie exocrină, asupra altor muşchi netezi decît cei vasculari, iar unele dintre ele influenţează şi sistemul nervos central. Se clasifică în:

- naturale (atropina şi scopolamina);
- semisintetice şi sintetice: cu acţiune în special midriatică (homatropina, eumidrina, eucatropina, etc) şi cu acţiune predominantă antispastică (metantelina, propantelina, butilscopolamina, etc).

Exp.1. Acţiunea atropinei asupra presiunii arteriale şi respiraţiei la cîine

Se pregăteşte animalul ca la exp.1. capitolul „Parasimpatomimetice".

a) In doză mică: după înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei normale, se injectează 0,5 mg/kg i.v. atropină sulfurică. Modificările produse sînt puţin evidente, apărînd o uşoară bradicardie şi uneori un mic croşet hipotensiv, în urma acţiunii centrale a atropinei de excitare a centrului vagal din bulb. La nivelul respiraţiei apare o creştere a amplitudinii şi frecvenţei atît printr-un efect excitant central, cît şi periferic de bronhodilataţie.

b) In doză mare: în continuare, la acelaşi animal, după restabilirea presiunii arteriale şi respiraţiei, se injectează 1-2 mg/kg i.v. atropină. Va apare o crestere a presiunii arteriale cu tahicardie şi creşterea amplitudinii şi frecvenţei respiratorii, în urma acţiunii atropinei de blocant al receptorului muscarinic, rămînînd să predomine tonusul simpatic.

Prin această experienţă, se pun în evidenţă efectele favorabile ale atropinei, mai ales, asupra aparatului respirator, ceea ce o face utilă în astmul bronşic şi în unele tulburări cardiace, cum ar fi în bradicardii prin stimulare centrală a vagului.

Scanned with OKEN Scanner

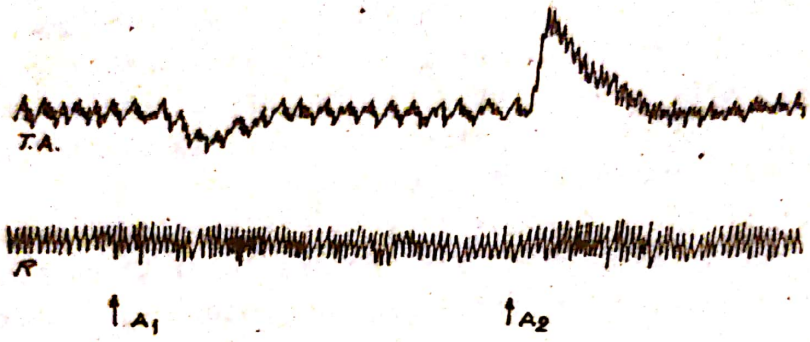


Fig.8. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A_1 = Atropina 0,5 mg/kg i.v.
A_2 = Atropina 2 mg/kg i.v.

Exp.2. Împiedicarea cu atropină a efectelor muscarinice ale Ach şi ale stimulării vagului

La un câine, pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se descoperă unul din nervii vagi în regiunea cervicală şi se secţionează cît mai spre extremitatea cefalică. Capătul periferic al nervului se leagă cu un fir de aţă, necesar pentru manipularea nervului în vederea excitaţiei. După înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei normale, se aplică o excitaţie pe capătul periferic al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde. După revenirea curbelor tensionale şi respiratorii la normal, se administrează o doză martor de Ach 10 µg/kg i.v. În continuare, se injectează 2 mg/kg i.v. atropină, se lasă 15 minute pentru instalarea acţiunii şi apoi, se repetă excitaţia nervului şi administrarea de Ach.

Se va observa că, înainte de atropinizare, excitarea capătului periferic al vagului determină o hipotensiune bruscă, intensă

si de scurtă durată, însoţită de o pericadă de apnee. Acetilcolina declanşează şi ea răspunsurile caracteristice, descrise deja la experienţa nr.1 (cap.Parasimpatomimetice). După atropină, repetarea atît a excitării vagului cît şi a injecţiei de acetilcolină, nu determină nici o modificare tensională, deoarece au fost blocaţi receptorii muscarinici de la nivelul cordului şi vaselor. La nivelul respiraţiei apare o stimulare netă cu creşterea amplitudinii şi frecvenţei respiraţiei, datorită acţiunii atropinei, atît centrale cît şi periferice.

Această experienţă explică eficacitatea atropinei în toate cazurile de predominenţă parasimpatică (bradicardie, bloc cardiac, etc).

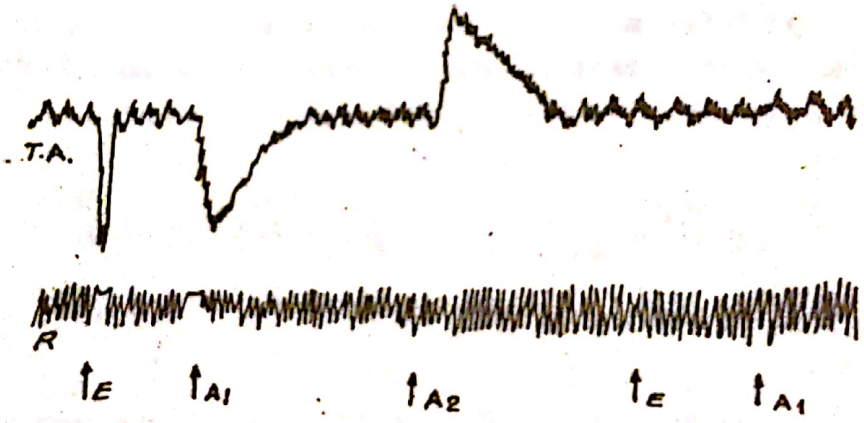


Fig.9. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
E. = Excitarea vagului.
A_1 = Acetilcolină 10 µg/kg i.v.
A_2 = Atropină 2 mg/kg i.v.

Exp.3. Acţiunea atropinei şi pilocarpinei asupra cordului de broască in situ

Se spinalizează o broască şi se fixează pe o planşetă de plută, în decubit dorsal. Se descoperă cordul, prin ridicarea plastronului costal, se eliberează de pericard şi de frîu şi cu ajutorul unei cleme fine de sîrmă, se prinde de vîrf la un cardiograf. In felul acesta, se pot înregistra contracţiile cordului pe un cilindru înscriitor. După înregistrarea cîtorva contracţii normale, se picură pe cord 2-4 picături din solutia de pilocarpină 1%. Se va observa o rărire evidentă a contracţiilor cardiace, datorită acţiunii colinergice a pilocarpinei.

In continuare, se va picura, tot direct pe cord, 2-3 picături din soluţia de atropină sulfurică 1‰. Va apare o accelerare a contracţiilor cardiace, datorită atropinei, care a blocat receptorii muscarinici, rămînînd să acţioneze astfel numai simpaticul.

Experienţa vine să completeze demonstraţia anterioară şi utilizările discutate.

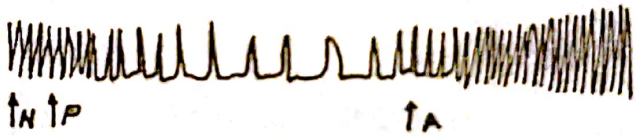


Fig.10. N. = Contracţiile cardiace normale
P. = Pilocarpină nitrică
A. = Atropină sulfurică

Exp.4. Acţiunea comparativă a atropinei, scopolaminei şi butilscopolaminei asupra sistemului nervos central

Se introduc trei broaşte sub cîte un clopot de sticlă şi se observă comportamentul, reflexele, respiraţia. Apoi, la una se injectează în sacul limfatic dorsal 1 ml din soluţia 1‰ atropină sulfurică, la a doua, tot pe aceeaşi cale, 1 ml din soluţia de scopolamină 0,25‰, iar la a treia 1 ml din soluţia de butilscopolami-

nă 0,25%o, tot în sacul limfatic dorsal. După 10 minute, se va observa că broasca injectată cu atropină prezintă o stare de excitaţie accentuată, sare frecvent, respiraţia devine mai accelerată. După un timp, reflexele scad în intensitate, broasca sare mult mai rar şi la urmă intră într-o stare de uşoară paralizie.

Broaştele injectate cu scopolamină şi butilscopolamină trec direct într-o stare de deprimare, mişcările sînt incoordonate, respiraţia devine mai rară, mai superficială, reflexele sînt mai scăzute.

Prin această experienţă s-a demonstrat că substanţe din acelaşi grup, cu acţiune periferică asemănătoare (blocante ale receptorilor muscarinici), asupra sistemului nervos central acţionează în mod diferit, chiar la doze terapeutice.

Exp. 5. Acţiunea parasimpatoliticelor la nivelul ochiului

Experienţa se face comparativ pe trei iepuri la care, ca şi la experienţa nr.6, cap.Parasimpatomimetice, ochiul stîng rămîne martor iar în ochiul drept se instilează una din următoarele soluţii: soluţie de atropină 1%, soluţie de homatropină 1%, soluţie de scopolamină 0,5%, după ce mai întîi, s-a notat diametrul pupilar, starea da vascularizaţie a conjunctivei şi reflexul cornean.

La iepurele căruia i s-a instilat soluţia de atropină se observă, după 5-10 minute, un uşor grad de midriază, care devine maxim după 30-40 minute. Urmărit în timp, acest efect maxim, se constată că durează între 36-48 ore, după care scade treptat, pupila ajungînd la diametrul normal abia după aproximativ 7 zile. După atropină nu se observă modificări la nivelul vaselor conjunctivale, în schimb reflexul fotomotor este absent (paralizia acomodării la lumină) şi animalul manifestă fotofobie. Aceste efecte, sînt efecte colinolitice. Ele sînt produse de atropină, care a blocat receptorii muscarinici de la nivelul fibrelor musculare circulare ale irisului (muşchiul sfincterul pupilar) faţă de acţiunea acetilcolinei eliberată la capătul nervilor colinergici postganglionari (nervii ciliari scurţi, ramuri ale nervului motor ocular comun). Ca urmare, se produce o relaxare a muşchiului sfincter pupilar şi diametrul pupilei creşte printr-un mecanism pasiv.

Iepurele care a primit colir cu homatropină, prezintă o midriază a cărui efect maxim se instalează după 50-60 minute, dar cu o durată de numai 1-2 zile. Paralizia acomodării atinge maximum la 12-24 ore şi dispare în 1-3 zile.

Iepurele căruia i s-a instilat scopolamină, prezintă de asemenea midriază, care atinge maximum mai repede (20-30 minute), revenirea la normal făcîndu-se după 3-5 zile. Paralizia acomodării este maximă la 1 oră şi dispare în 5-7 zile.

Această experienţă justifică necesitatea alegerii preparatului după scopul urmărit în terapeutică.

Exp.6. Acţiunea parasimpatoliticelor la nivelul intestinului izolat de iepure

(Vezi cap.„Spastice şi spasmolitice").

C. GANGLIONARE

Sînt denumite acele substanţe care acţionează asupra ganglionilor nervoşi vegetativi, simpatici şi parasimpatici, modificînd funcţia acestora. După mecanismul de acţiune şi efectele produse se împart în trei grupe:

- stimulante ganglionare (dimetilfenilpiperazina - DMPP);
- bifazice (nicotinice) (nicotina), care la doză mică excită şi numai la doză mare produc o blocare a ganglionilor;
- blocante (ganglioplegice) (hexametoniu, trimetafan, azametoniu, mecamilamina, etc), care produc dintr-o dată blocarea ganglionilor nervoşi vegetativi. Aceste substanţe se fixează pe receptorii colinergici ai ganglionilor simpatici şi parasimpatici, astfel încît acetilcolina eliberată la nivelul terminaţiei nervoase de la sinapsa ganglionară nu mai poate acţiona asupra receptorilor ganglionari, iar influxul nervos nu ajunge la receptorii postganglionari.

Exp.1. Acţiunea nicotinei asupra tensiunii arteriale şi respiraţiei la cîine

Experienţa se efectuează pe un cîine care se anesteziază cu cloralozâ 0,1 g/kg.i.v. Se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia pe un kimograf. Apoi se injectează i.v. o doză excitantă de nicotină, 5-10 µg/kg. Curba tensională ia un aspect bifazic, apărînd la început o uşoară hipotensiune cu bradicardie, urmată de hipertensiune cu tahicardie.

Hipotensiunea apare în urma excitării de către nicotină a ganglionilor parasimpatici, a zonei sinocarotidiene şi a centrului bulbar al vagului. Faza a doua, de hipertensiune, este dată de excitarea ganglionilor simpatici, a medularei suprarenale, cu descărcare de adrenalină şi noradrenalină şi de acţiunea directă a nicotinei asupra musculaturii netede a vaselor.

La nivelul respiraţiei se observă cîteva mişcări ample, datorită excitării centrului respirator pe cale reflexă, apoi respiraţia scade în amplitudine şi frecvenţă, pînă la normal.

După revenirea la normal a tensiunii arteriale şi a respira-

ţiei, se injectează în continuare, tot intravenos, doze mari şi repetate de nicotină, 1 mg la 10-15 minute interval, obţinîndu-se de fiecare dată un răspuns tensional tot mai mic. Injectările se repetă pînă se ajunge la ştergerea răspunsului tensional. Lipsa oricărui răspuns arată instalarea acţiunii ganglioplegice a nicotinei. La respiraţie, dozele mari şi repetate de nicotină, dau o rărire a frecvenţei din ce în ce mai mare pînă la oprire.

Aceste modificări sînt datorită acţiunii deprimante a nicotinei în doză mare, doză la care substanţa îşi extinde influenţa şi asupra plăcii neuromusculare, producînd curarizarea muşchilor striaţi toracici, care intervin în respiraţie.

Această experienţă, ca şi experienţa anterioară, atrage atenţia asupra tulburărilor ce pot surveni în cazul unei intoxicaţii acute, la unii fumători începători sau la intoxicaţii accidental, care au ingerat lichide insecticide ce au la bază nicotina.

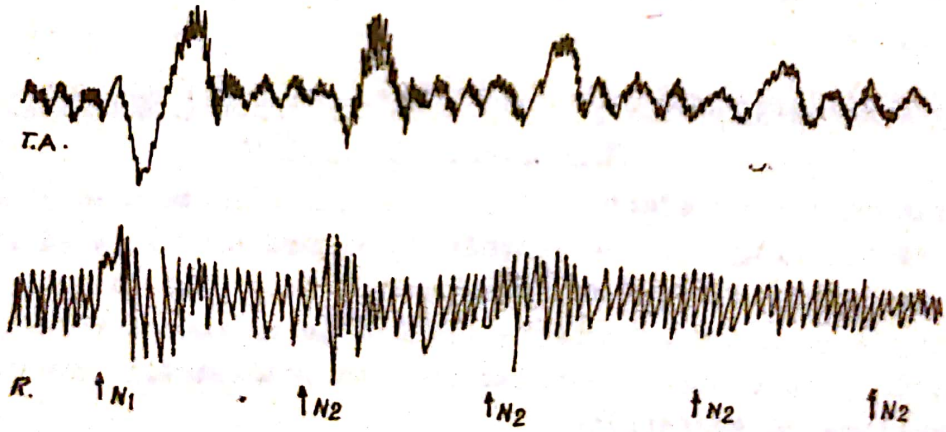


Fig.11. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
N_1 = Nicotină 5 µg/kg i.v.
N_2 = Nicotină 1 mg/kg i.v.

Exp.2. Acţiunea ganglionară a nicotinei

Acţiunea principală a nicotinei este cea ganglionară. Experienţa se demonstrează pe cîine. Se anesteziază animalul cu cloralozâ 0,1 g/kg i.v. şi se înscrie tensiunea arterială. Se descoperă vagul în regiunea cervicală dreaptă şi se ligaturează. Se aplică excitaţii electrice pe capătul periferic al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde. După fiecare excitaţie, tensiunea arterială scade rapid, dar revine repede la normal. Se repetă de 2-3 ori excitaţia pentru a obţine răspunsuri egale. Se injectează apoi o doză mică, excitantă, de nicotină 1 mg/kg, care va da modificarea tensională caracteristică. După revenirea la normal a tensiunii arteriale, se excită din nou capătul periferic al nervului cu un curent cu aceleaşi caracteristici. De data aceasta, hipotensiunea este mult mai evidentă, datorită sensibilizării ganglionilor parasimpatici de către nicotina injectată anterior.

Se injectează în continuare, tot i.v. doze mari şi repetate de nicotină, 0,5 şi 1 mg/kg la 10-15 minute interval. După fiecare injectare de nicotină, se excită capătul periferic al vagului pînă nu se mai obţine nici un răspuns tensional. Acest moment corespunde instalării acţiunii ganglioplegice a nicotinei.

Fig.12.

T.A. = Tensiunea arterială
E. = Excitaţia capătului periferic al vagului
N_1 = Nicotină 1 µg/kg i.v.
N_2 = Nicotină 0,5 mg/kg i.v.
N_3 = Nicotină 1 mg/kg i.v.

Experienţa explică de ce nicotina nu si-a găsit utilizare în terapeutică, nici la doza excitantă, nici la doza blocantă, care devine şi curarizantă. Interesul său rămîne din punct de vedere toxicologic şi farmacologic.

Exp.3. Intărirea acţiunii adrenalinei prin nicotină

Demonstraţia se face pe un cîine la care se înscrie presiunea arterială şi respiraţia. I se injectează apoi intravenos o doză martor de adrenalină, 5-10 µg/kg, care produce efectele caracteristice, descrise la experienţa nr.1 cap. „Simpatomimetice".

După revenirea la normal a curbelor, se injectează intravenos nicotină 1 µg/kg, care va da răspunsul tensional şi respirator descris în experienţa anterioară. După trecerea efectului, se injectează adrenalină în doză egală cu doza martor. De data aceasta, răspunsul la adrenalină e mult mai mare şi ca durată şi ca intensitate, fapt explicat prin aceea că nicotina stimulează ganglionii simpatici şi medulosuprarenala producînd descărcări de adrenalină.

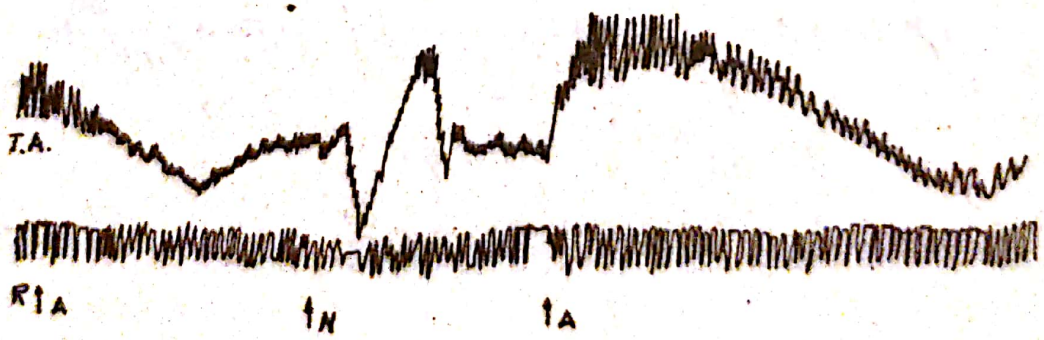


Fig.13.

T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A. = Adrenalină 5 µg/kg i.v.
N. = Nicotină 1 µg/kg i.v.

Această experienţă arată necesitatea întreruperii definitive a fumatului la cei cu afecţiuni cardio-vasculare de tip spastic (anginã pectoralã, hipertensiune arterialã, boli vasculare periferice) în care, chiar dacă nicotina nu ar avea un rol în etiologie, îngreuiază tratamentul acestor boli sau le accelerează evoluţia nefavorabilă.

Exp.4. Acţiunea nicotinei asupra sistemului nervos central

a) Pe şoarece: un şoarece se cîntăreşte şi se injectează subcutan cu nicotină, în doză de 2,75 mg/kg. Se introduce într-un borcan de sticlă şi se urmăreşte comportamentul. După cîteva minute de la injectare, şoarecele prezintă tremurături generalizate, apoi intră în convulsii de aspect tonico-clonic, urmate de o stare de rigiditate şi catatonie.

b) Pe broască : la două broaşte, cam de aceeaşi greutate, se injectează în sacii limfatici dorsali, nicotină în doze diferite. La o broască se administrează 0,1 mg nicotină, iar la cealaltă 1 mg nicotină. Se introduc apoi sub cîte un clopot de sticlă şi se observă comportamentul.

După cîteva minute de la injectare, broasca ce a primit doza mică de nicotină prezintă o stare de nelinişte, respiraţia uşor accelerată, tremurături musculare generalizate şi intră într-o stare de paralizie. După o oră, broasca îşi revine la normal. Aceste efecte apar în urma excitării S.N.C. de către nicotină.

La broasca ce a primit doza mare de nicotină se observă după cîteva minute o stare de nelinişte cu scăderea respiraţiei, tremurături generalizate şi o stare de rigiditate caracteristică. Membrele anterioare se încrucişează pe abdomen, membrele posterioare sînt puternic flectate şi în abducţie, fiecare segment fiind în flexie unul faţă de altul. Dacă încercăm să îndepărtăm membrele de

trunchi îşi revin imediat la starea anterioară. Datorită acestei rigidităţi, broasca ia o poziţie şezîndă sau diverse alte poziţii. La urmă, broasca intră într-o stare de paralizie, datorită instalării acţiunii curarizante a nicotinei.

Exp.5. Efectele ganglioplegicelor la nivelul presiunii arteriale

Se înscrie presiunea arterială pe cale sîngerîndă, la un cîine anesteziat cu cloralozâ. Apoi, se injectează intravenos o substanţă ganglioplegică,hexametoniu, în doză de 10 mg/kg. Ca urmare, se produce o hipotensiune profundă şi de lungă durată.

Spre diferenţă de stimulantele ganglionare care, chiar la doză mai mare, produc iniţial o stimulare şi apoi blocarea transmisiei influxului nervos la nivelul sinapselor ganglionare, după ganglioplegice apare de la început hipotensiune, ce arată acţiunea deprimantă ganglionară chiar de la doze mici. Ganglioplegicele ating simultan şi ganglionii simpatici şi parasimpatici, dar cum există un tonus simpatic predominent la nivelul vaselor, presiunea arterială coboară într-un mod brutal şi persistent. Acest fapt a permis ca ganglioplegicele să-şi găsească aplicare în terapeutică în crizele de hipertensiune arterială malignă.

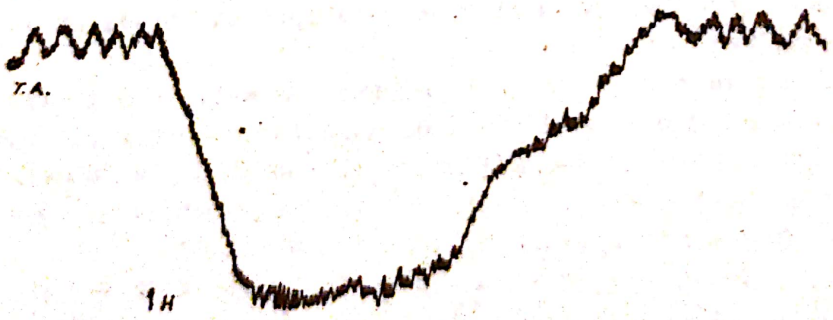


Fig.14. T.A. = Tensiunea arterială
H. = Hexametoniu 10 mg/kg

Exp.6. <u>Acţiunea blocantă a azametoniului la nivelul ganglionilor parasimpatici</u>

La un câine, la care se înregistrează presiunea arterială pe cale sîngerîndă şi respiraţia cu ajutorul unui pneumograf, se descoperă ambii vagi, în regiunea cervicală şi se secţionează. Capătul periferic al vagului drept este legat cu un fir de aţă pentru a se putea susţine în vederea aplicării pe nerv a excitaţiei cu un curent electric. Se înscrie presiunea arterială şi respiraţia normală, apoi se excită capătul periferic al nervului vag drept cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde. Se repetă excitaţia de 2-3 ori la interval de 2-3 minute , pentru a se verifica răspunsul normal. Apoi, se injectează 2-3 doze de acetilcolină 10-20 µg/kg i.v. In continuare, se administrează azametoniu 10 mg/kg i.v., după care se repetă excitarea vagului şi doza martor de acetilcolină.

Fig.15. T.A. = Tensiunea arterială
E. = Excitarea vagului drept
Ach. = Acetilcolină 10 µg/kg i.v.
A. = Azametoniu 10 mg/kg i.v.

Din fig.15 se vede că la excitarea vagului se produce o cădere bruscă şi accentuată a presiunii arteriale, cu oprirea bătăilor inimii şi apoi revenirea imediată la normal. La nivelul respiraţiei, după o apnee, respiraţiile sînt mai mici şi neregulate. După acetilcolină se observă modificările deja cunoscute, hipotensiune, bradicardie şi tulburarea respiraţiei.

Azametoniu produce el însuşi hipotensiune ce se instalează ceva mai lent şi foarte intensă. Repetarea excitării capătului periferic al vagului drept după azametoniu rămîne fără răspuns, în timp ce acetilcolina determină răspunsuri asemănătoare cu cele obtinute la doza martor. Blocarea efectelor excitării vagului şi nemodificarea răspunsului la acetilcolină arată că azametoniu nu influenţează receptorii muscarinici, deci acţiunea sa se exercită la nivel superior, ganglionar.

Exp.7. Acţiunea blocantă a azametoniului la nivelul ganglionilor simpatici

Experienţa se execută pe pisică. Se anesteziază animalul cu uretan 1,5 g/kg i.p. Se descoperă simpaticul în regiunea cervicală şi se izolează de restul pachetului vasculo-nervos, punîndu-se în evidenţă ganglionul cervical superior şi o porţiune de nerv postganglionar, atît cît să se poată aplica electrozii pentru excitare. Preganglionar, nervul se secţionează cît mai la distanţă de ganglion. De aceeaşi parte cu nervul descoperit se leagă marginea membranei nictitante, prin intermediul unui fir de aţă, la un miograf cu înscriere frontală, ce va înregistra pe un kimograf modificările ce survin la nivelul membranei nictitante. Se canulează o venă femurală la una din labele posterioare, pentru administrarea substanţelor.

După ce se lasă animalul timp de 30 minute să se adapteze la noile condiţii de experienţă, se excită nervul simpatic de cîte două ori, cu un curent alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde, atît pre- cît şi postganglionar, aşteptîndu-se de fiecare dată revenirea membranei nictitante la nivelul iniţial. Se injectează apoi două doze martor de adrenalină, 5 µg/kg i.v., pentru a se verifica reactivitatea receptorilor de la nivelul membranei. In con-

tinuare, se administrează 5 mg/kg i.v. azametoniu şi apoi se cercetează din nou răspunsurile la excitarea simpaticului pre- şi postganglionar şi la injectarea adrenalinei.

Membrana nictitantă în stare de repaus înscrie pe cilindru o linie dreaptă. Prin excitarea simpaticului, atît pre- cît şi postganglionar, se produce o contracţie bruscă a membranei nictitante, după care revine repede la nivelul iniţial. După adrenalină, contracţia membranei se produce, de asemenea, rapid dar revenirea spre normal se face ceva mai lent. După azametoniu excitarea preganglionară nu mai produce contracţia membranei nictitante, în timp ce excitarea postganglionară şi injecţia de adrenalină determină aceleaşi răspunsuri ca la martor.

Această experienţă demonstrează faptul că acţiunea azametoniului nu se exercită la nivelul receptorilor postganglionari şi nici la nivelul terminaţiei fibrei simpatice postganglionare, ci la nivelul ganglionului.

Experienţele 6 şi 7 arată că azametoniu şi ganglioplegicele în general influenţează ambele categorii de ganglioni, simpatici şi parasimpatici, acţionînd mai ales asupra acelora care sînt în stare de hiperfuncţie.

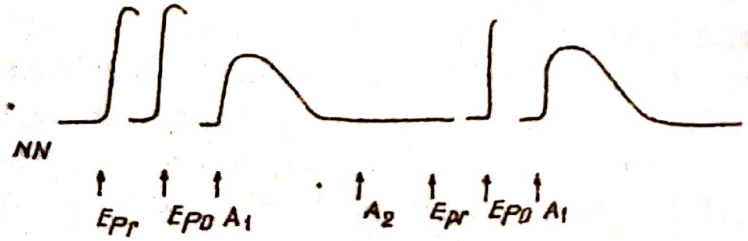


Fig.16. M.N. = Tonusul normal al membranei nictitante
E_{pr} = Excitarea preganglionară a simpaticului cervical
E_{po} = Excitarea postganglionară a simpaticului cervical
A_1 = Adrenalină 5 µg/kg i.v.
A_2 = Azametoniu 5 mg/kg i.v.

Datorită acţiunii neselective ganglioplegicele sînt utilizate atît în stări de hiperexcitabilitate vagală (boala ulceroasă), cît şi simpatică (hipertensiunea malignă), în producerea hipertensiunii controlate şi uneori în bolile vasculare periferice, rămînînd ca o medicaţie de rezervă.

Exp.8. Blocarea acţiunii nicotinice a acetilcolinei

Experienţa se efectuează pe cîine. Se înregistrează presiunea arterială carotidiană normală şi apoi se injectează succesiv:

Acetilcolină	10 µg/kg i.v.
Atropină	2 mg/kg i.v.
Acetilcolină	10 µg/kg i.v.
Acetilcolină	1 mg/kg i.v.
Adrenalină	5 µg/kg i.v.
Hexametoniu	10 mg/kg i.v.
Acetilcolină	1 mg/kg i.v.
Adrenalină	5 µg/kg i.v.

După atropinizarea animalului (verificată prin administrarea unei doze mici de acetilcolină, înainte şi după atropină) pentru a bloca receptorii muscarinici se injectează o doză mare de acetilcolină. La această doză, acetilcolina, care exercită o acţiune nicotinică, declanşează un răspuns presor puternic datorită excitării ganglionilor nervoşi simpatici şi medularei suprarenale. Sînt excitaţi şi ganglionii parasimpatici, dar receptorii colinergici postganglionari fiind blocaţi de atropină, nu vor răspunde la acţiunea acetilcolinei (blocarea cu atropină este necesară căci la doza aceasta acetilcolina ar produce oprirea cordului). După adrenalină apare de asemenea o hipertensiune puternică, fiind întărită de atropină. Hexametoniu produce o hipotensiune intensă şi persistentă. După ganglioplegice, repetarea dozei mari de acetilcolină determină un răspuns presor mult redus, uneori chiar absenţa răspunsului, pe cînd adrenalina declanşează un răspuns egal cu cel dinaintea hexametoniului. Această experienţă constituie însă un test de punere în evidenţă a acţiunii ganglioplegicelor în domeniul simpatic.

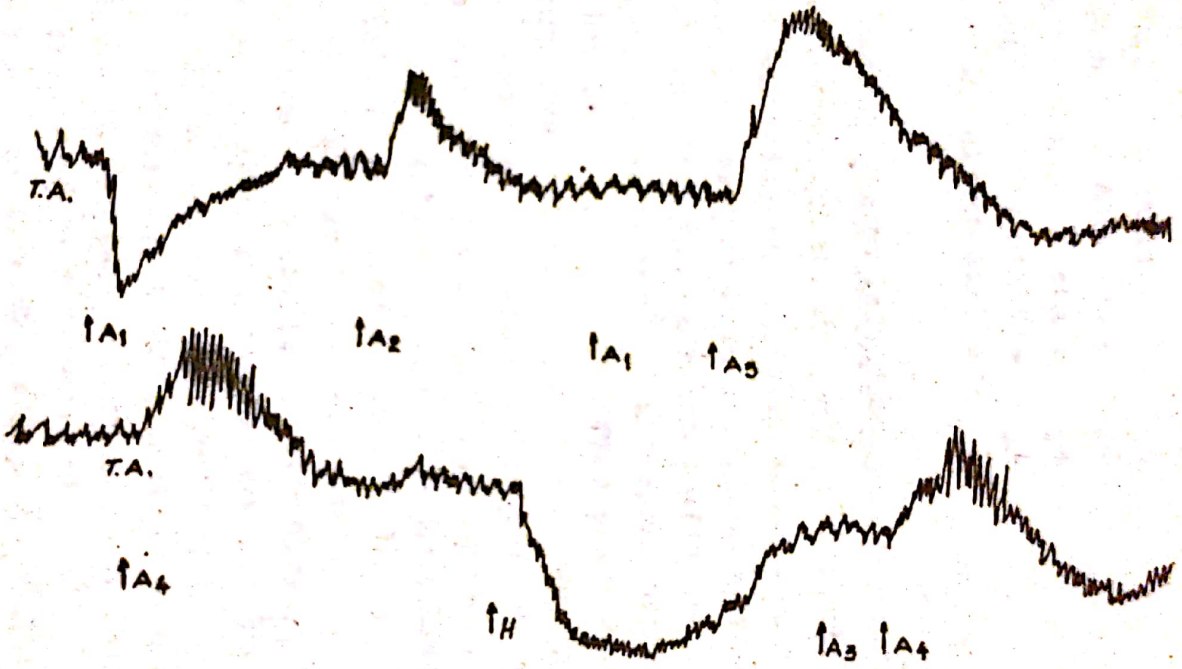


Fig.17.

Fig.17. T.A. = Tensiunea arterială
A_1 = Acetilcolină 10 µg/kg i.v.
A_2 = Atropină 2 mg/kg i.v.
A_3 = Acetilcolină 1 mg/kg i.v.
A_4 = Adrenalină 5 µg/kg i.v.
H. = Hexametoniu 10 mg/kg i.v.

Exp.9. Acţiunea hexametoniului asupra transmisiei ganglionare la nivelul medulosuprarenalei

Experienţa se execută pe cîine. Animalul anesteziat cu cloralozâ este operat pentru înregistrarea presiunii arteriale carotidiene. Apoi, se instituie respiraţia artificială. Pentru aceasta, se degajează traheea cervicală de ţesuturile din jur, se face o butonieră între două inele cartilaginoase şi se introduce o canulă de sticlă în formă de Y ce este pusă în legătură, prin intermediul a două tuburi de cauciuc, cu un aparat de respiraţie artificială. Se descoperă apoi nervul splanhnic de o parte, după tehnica următoare: se incizează tegumentele paralel cu coasta a 12-a, pe o lungime de 15 cm, începînd lateral de la nivelul liniei axilare mediale şi terminînd medial la linia hemiclaviculară. Se rezecă coasta flotantă şi se descoperă nervul splanhnic pe traiectul său oblic spre suprarenală. Se disecă nervul pe o porţiune de 3-5 cm, se secţionează, iar capătul periferic se leagă cu un fir de aţă.

După înscrierea tensiunii arteriale normale, se excită capătul distal al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 10 secunde. După obţinerea a două răspunsuri martor se injectează adrenalină 10 µg/kg i.v., de asemenea două doze martor. Se administrează în continuare hexametoniu 10 mg/kg i.v. şi apoi se excită din nou nervul splanhnic şi se repetă injecţia de adrenalină. Se vor obţine următoarele rezultate: excitarea nervului şi injecţia de adrenalină declanşează răspunsuri hipertensive care apar brusc, de intensitate mare, cu tahicardie şi apoi bradicardie compensatorie şi revenire spre normal, trecînd printr-o fază de uşoară hipotensiune. După hexametoniu, care determină o hipotensiune accentuată, excitarea splanhnicului provoacă un răspuns mult dimi-

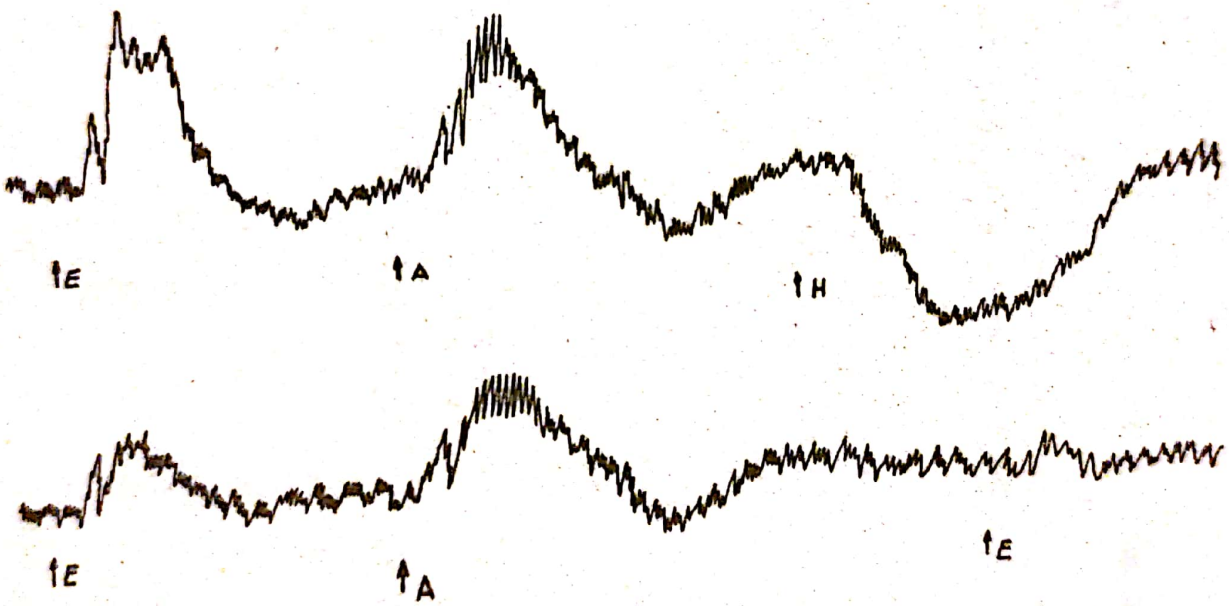


Fig.18.

Fig.18. T.A. = Tensiunea arterială
A. = Adrenalină 10 µg/kg i.v.
E. = Excitarea capătului periferic al splanhnicului
H. = Hexametoniu 10 mg/kg i.v.

nuat sau, uneori, chiar abolit, pe cînd adrenalina declanşează acelaşi răspuns ca la martor sau chiar mai accentuat.

Această experienţă demonstrează că medulara suprarenală se comportă ca un ganglion nervos vegetativ simpatic.

Scanned with OKEN Scanner

D. SIMPATOMIMETICE

Denumite şi excitante în domeniul adrenoreactiv, sînt substanţe care realizează parţial sau în totalitate efectele excitării simpaticului. Aceste substanţe pot acţiona fie direct asupra receptorilor adrenoreactivi, fie indirect prin eliberarea de noradrenalină la nivelul terminaţiilor simpatice postganglionare, fie prin ambele mecanisme.

Efectele excitării simpaticului sau ale substanţelor adrenergice sînt denumite efecte alfa sau efecte beta (beta$_1$ şi beta$_2$) după răspunsul celor două tipuri de adrenoreceptori. Repartiţia receptorilor alfa şi beta se poate urmări în tabelul II.

Între efectele alfa, predominant excitante, se numără vasoconstricţia, midriaza, contracţia sfincterelor, a ureterelor, a splinei, a uterului, hipersecreţia glandulară; între efectele beta, predominant inhibitorii, sînt socotite bronhodilataţia, relaxarea musculaturii gastrice şi intestinale, a veziculei biliare, tahicardia, acţiunile metabolice şi stimularea sistemului nervos central.

Adrenergicele se clasifică în două grupe :

- adrenergice catecolaminice (adrenalina, noradrenalina, izoprenalina etc.);
- amine necatecolice (amfetaminele, efedrina, mefentermina, metaraminol, nilidrina, izoxuprina, nafazolina, etc.).

Exp.1. Demonstrarea acţiunii adrenergicelor asupra aparatului cardio-vascular şi respirator la cîine

Experienţa se execută pe cîine narcotizat cu cloralozâ 0,1 g/Kg i.v. (se poate efectua şi pe iepure anesteziat cu uretan soluţie 10 %, 1 g/Kgc i.p.). Pregătirea animalului pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei se efectuează după tehnica descrisă la experienţa 1, cap.Parasimpatomimetice.

Pe fondul unei presiuni arteriale şi respiraţii normale se injectează, succesiv, intravenos următoarele substanţe:

T A B E L II

CLASIFICAREA RECEPTORILOR ADRENERGICI

Organul	Răspunsul	Tipul de receptor
Inima	acţiune: inotropă + cronotropă + batmotropă + dromotropă +	$beta_1$
Vasele	vasodilatatie perif.	beta
	vasoconstricţie	alfa
Bronhii	relaxarea musculaturii	$beta_2$
Uter	contracţia miometrului	alfa
	relaxarea "	$beta_2$
Splină	contracţia capsulei	alfa
Musculatura netedă digestivă		
stomac	scăderea motilităţii	beta
intestin	scăderea motilităţii	alfa şi beta
Sfincter: stomac	contracţie	alfa
intestin	contractie	alfa
Muschii pilomotori	horipilatie	alfa
Ochi: musc.radială a irisului	contracţie (midriază)	alfa
muschiul ciliar	relaxare	beta
Vezica urinară		
detrusor	relaxare	beta
trigon şi sfincter	contractie	alfa
Metabolismul glucidic	hiperglicemie	alfa
	hiperlactacidemie	$beta_1$ şi alfa
Metabolismul lipidic	crest.ac.graşi neesterificaţi în plasmă - activarea lipolizei	$beta_2$
Hiperkaliemia	-	alfa
Insulina	hipersecreţie	beta
	scăderea secreţiei	alfa
Consumul de oxigen	creşterea consumului	$beta_1$

- adrenalină 10 µg/Kg i.v.
- noradrenalină 10 µg/Kg i.v.
- izoprenalină 0,2 µg/Kg i.v.
- efedrină 1 mg/Kg i.v.

aşteptîndu-se de fiecare dată revenirea presiunii arteriale şi respiraţiei la normal.

Se vor observa următoarele efecte :

- adrenalina va determina apariţia imediată a unui creşet hipertensiv cu tahicardie, urmat de o uşoară coborîre a presiunii. Apoi, presiunea creşte din nou brusc, intens, însoţită de tahicardie care, cu cît curba tensională creşte în înălţime, trece în bradicardie, contracţiile cardiace apărînd ample şi rare. Revenirea spre normal se face repede trecînd printr-o uşoară hipotensiune şi tahicardie. La nivelul respiraţiei apare o scurtă apnee, urmată de o tahipnee cu creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii; administrarea de doze mari şi repetate de adrenalină i.v. determină fenomene toxice traduse prin apariţia de aritmii;

- noradrenalina, comparativ cu adrenalina, produce aceleaşi modificări tensionale, dar ceva mai intense şi mai susţinute, iar revenirea la normal se face fără a trece prin faza de hipotensiune. Stimularea respiraţiei este ceva mai slabă ca după adrenalină.

Creşterea bruscă a presiunii arteriale după adrenalină este datorită acţiunii sale stimulante iniţial asupra miocardului, contracţiile cardiace devenind mai ample şi mai frecvente şi apoi asupra arteriolelor mici şi capilarelor, din unele sectoare ale organismului, pe care le contractă, Bradicardia este rezultatul stimulării vagale ca un efect compensator declanşat pe cale reflexă prin stimularea presoreceptorilor din zonele reflexogene, prin creşterea bruscă a presiunii arteriale. Hipotensiunea de revenire s-ar datora dozelor mici de adrenalină cu acţiune predominant vasodilatatoare, mai ales în teritoriul musculaturii striate. Apneea este de natură reflexă, prin creşterea bruscă a presiunii arteriale. Stimularea respiraţiei este datorită în special bronhodilataţiei, în urma acţiunii substanţei asupra betareceptorilor şi mai puţin asupra centrului respirator (adrenalina exogenă pătrunde mai greu prin bariera hematoencefalică).

In cazul noradrenalinei, presiunea arterială este mai intensă datorită faptului că sînt influenţaţi mai ales alfareceptorii producînd o vasoconstricţie generalizată, cu excepţia coronarelor pe care le dilată şi sînt mai puţin influenţaţi betareceptorii;

- izoprenalina determină o scădere a presiunii arteriale cu tahicardie, iar la nivelul respiraţiei o amplificare şi regularizare a mişcărilor respiratorii. Acţiunea izoprenalinei se exercită în special asupra betareceptorilor, predominînd vasodilataţia şi relaxarea puternică a musculaturii netede de la nivelul bronşiilor, întrecînd cu mult acţiunea adrenalinei;

- efedrina produce o creştere a presiunii arteriale ce se instalează mai lent faţă de adrenalină şi de intensitate mai mică. Durata hipertensiunii este mai mare faţă de a adrenalinei, iar revenirea spre normal se face lent şi fără faza de hipotensiune. Cordul devine tahicardic şi numai uneori apare o bradicardie ce corespunde cu maximum de hipotensiune. La nivelul respiraţiei, după o scurtă apnee, se produce o stimulare. Acţiunile efedrinei sînt complexe, pe de o parte stimulînd direct receptorii adrenergici, iar pe de alta eliberînd noradrenalina de la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici. La acestea se adaugă şi efectul stimulant asupra centrului vasomotor din bulb.

Mecanismele compensatorii sînt mult mai slabe datorită faptului că hipertensiunea se instalează mai puţin brutal şi este mai mică faţă de cea produsă de adrenalină. Acţiunea sa este mai susţinută deoarece este numai parţial metabolizată prin conjugare şi numai la unele specii de animale. Stimularea respiraţiei o realizează de asemenea prin dublu mecanism : prin stimularea centrului respirator din bulb şi prin bronhodilataţie, mai slabă dar mai durabilă faţă de adrenalină (Fig.19).

Din compararea efectelor produse de substanţele de mai sus, reiese şi motivarea aplicării lor în terapeutică: adrenalina utilizată ca antiastmatic, antialergic şi hemostatic superficial, noradrenalina preferată ca vasoconstrictor, izoprenalina indicată în stările de astm bronşic, iar efedrina ca antiastmatic, analeptic şi decongestiv nazal.

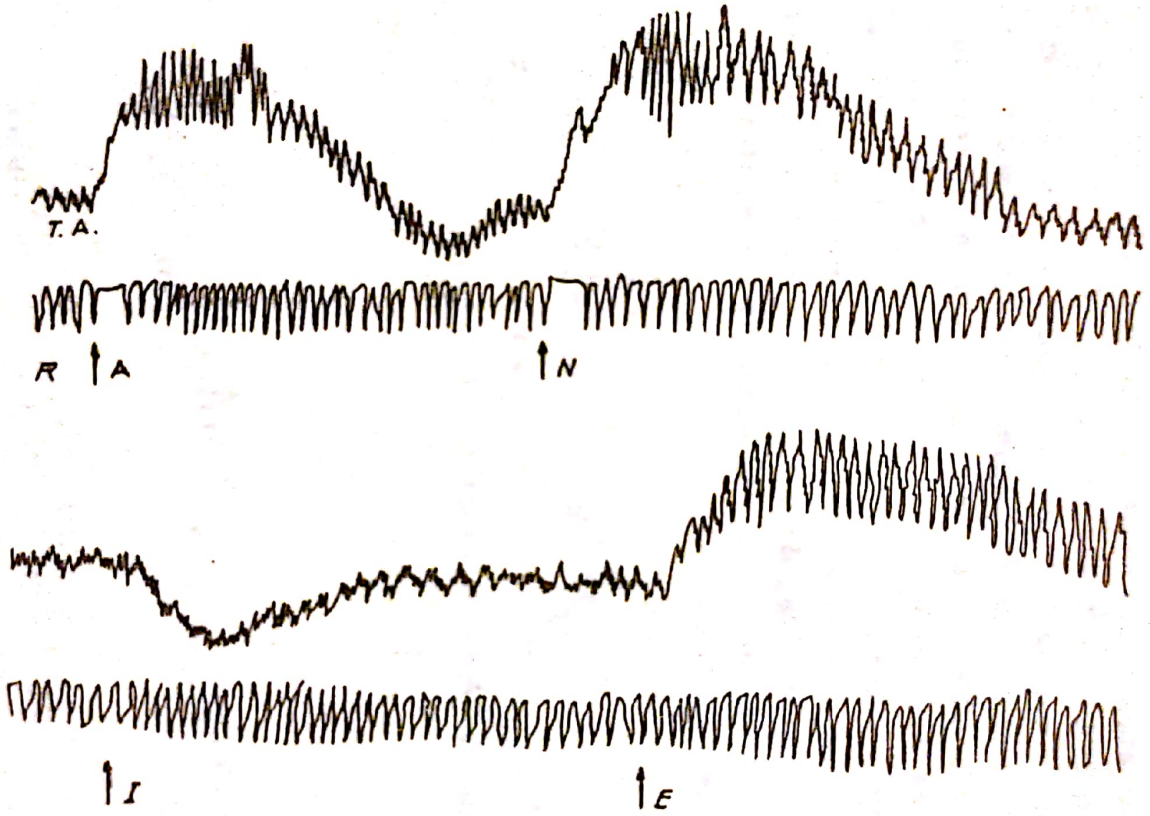


Fig.19. T.A. = tensiunea arterială; R = respiraţia; A = adrenalină 10 µg/Kg i.v.;
N = noradrenalina 10 µg/Kg i.v.; I = izoprenalină 0,2 µg/Kg i.v.;
E = efedrină 1 mg/Kg i.v.

Exp.2. Demonstrarea fenomenului de tahifilaxie după efedrină

Se montează experienţa ca la exp.1. După înscrierea presiunii arteriale şi respiraţiei normale se injectează aceeaşi doză de adrenalină, 10 µg/Kgc i.v., de 2-3 ori, aşteptînd de fiecare dată revenirea curbelor la normal. In continuare se administrează în aceleaşi condiţii efedrină 1 mg/Kgc i.v. Urmărind efectele produse de adrenalină se observă că atît la nivelul presiunii arteriale cît şi a respiraţiei apar, după fiecare injectare, aceleaşi modificări ca formă, intensitate si durată, descrise deja în experienţa anterioară.După efedrină, repetarea aceleiaşi doze, la intervale scurte determină răspunsuri presorii din ce în ce mai slabe ca intensitate si durată, pînă la dispariţia completă.

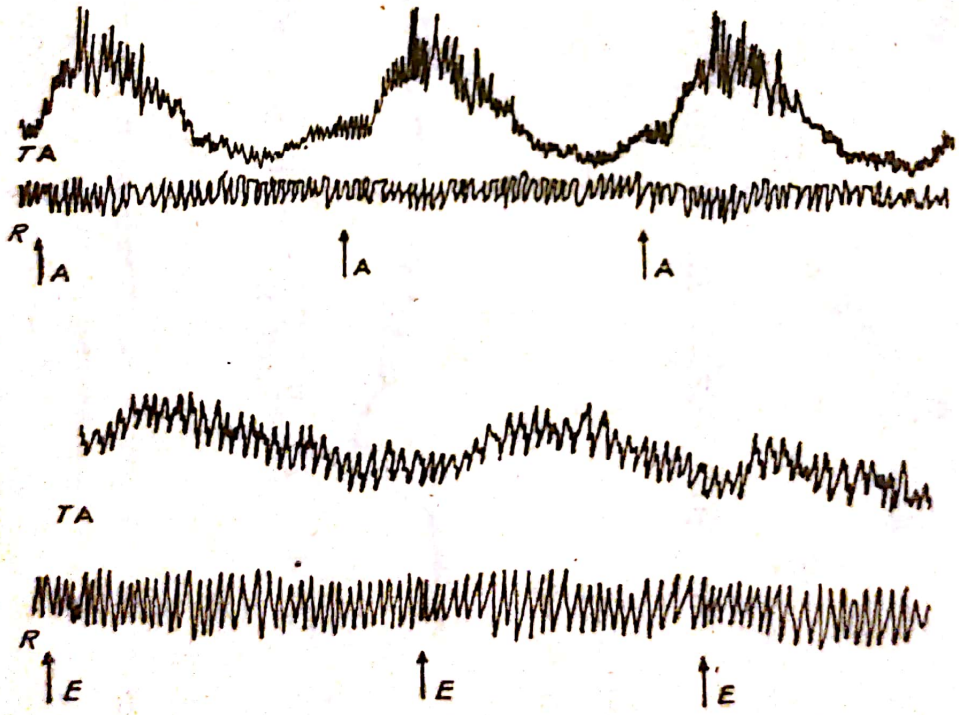


Fig.20. T.A. = tensiunea arterială
R. = respiraţia
A. = adrenalină 10 µg/Kg i.v.
E. = efedrină 1 mg/Kg i.v.

Această scădere treptată a răspunsului la efedrină poartă numele de fenomen de tahifilaxie şi s-ar produce prin epuizarea depozitelor de mediatori din terminaţiile simpatice, organismul nemai avînd timp să-şi refacă aceste depozite.

Exp.3. Demonstrarea acţiunii excitante centrale a adrenalinei, efedrinei şi amfetaminei, la broască.

Trei broaşte sînt aşezate sub cîte un clopot de sticlă. Se urmăresc reflexele la excitanţii obişnuiţi şi apoi se injectează în sacul limfatic dorsal, la una din broaşte 10 ug adrenalină, la a doua 20 mg efedrină, iar la a treia 10 mg amfetaminâ (benzedrină). Se urmăreşte comportamentul animalelor. Broasca ce a primit adrenalină face foarte repede o scurtă perioadă de excitaţie uşoară, revenind rapid la normal. La broasca ce a primit efedrină se observă, abia după 30-40 minute o stare de excitaţie tradusă prin sărituri foarte puternice, apar fibrilaţii musculare accentuate, putînd ajunge la contractură. Broasca ce a primit benzedrină manifestă aceleasi semne de excitaţie ca şi cea cu efedrină, cu deosebirea că efectele apar mai repede şi sînt mai marcate, broasca trecînd repede la o stare de paralizie. Această experienţă demonstrează deci acţiunea excitantă asupra sistemului nervos central foarte slabă la adrenalină, care nu pătrunde în SNC, comparativ cu a efedrinei şi benzedrinei, la care este mult mai puternică şi de durată mai lungă, deoarece intră în SNC şi eliberează noradrenalină la nivel central. Se remarcă, de asemenea, efectul asupra respiraţiei care devine mai frecventă. Experienţa se poate executa şi pe şoareci.

Rezultatele obţinute explică utilizarea în terapeutică a ultimelor două substanţe ca excitante centrale.

Exp.4. Demonstrarea întăririi acţiunii adrenalinei, prin diverse substanţe, asupra aparatului cardiovascular şi respirator la cîine.

a). Prin efedrină

Animalul este narcotizat şi se înregistrează tensiunea arte-

rială si respiratia. Se injectează i.v. adrenalină 10/µg/kg si se înscrie curba caracteristică, la care se notează amplitudinea şi durata acţiunii. După revenirea la normal se administrează i.v. 1 mg/kg efedrină şi se obţine curba caracteristică a acestei substanţe. La scurt interval se repetă aceeaşi doză de adrenalină făcută iniţial. Curba obţinută este mult amplificată şi îşi păstrează toate caracterele ei obişnuite. Fenomenul s-ar explica prin faptul că, efedrina ar bloca aminoxidaza care scindează adrenalina şi astfel, aceasta ar acţiona un timp mai îndelungat (Fig.21 a).

b). Prin cocaină

Experienţa se execută pe un câine cloralozat, la care se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia. Se face iniţial adrenalină ca martor,în doză de 10/µg/kg i.v.Se injectează apoi cocainã 30 mg/kg s.c. După 15 minute, se constată o uşoară creştere a tensiunii arteriale şi tahicardie. Respiraţia scade în amplitudine. Se injectează apoi, i.v. aceeaşi doză de adrenalină şi se constată că amplitudinea şi în special, durata acţiunii este crescută. La o jumătate de oră, răspunsul este mai evident, putînd ajunge dublu faţă de martor, iar la o oră este încă mai puternic. Aspectul curbei adrenalinei nu este modificat prin cocainã. La respiraţie se observă o apnee mai marcată ca la martor, tahipnee şi apoi revenire la normal (Fig.21 b şi c). Această acţiune de întărire a efectului hipertensiv a adrenalinei prin cocainã, s-ar explica prin acţiunea vasoconstrictivă a cocainei care se adaugă la aceea a adrenalinei pe de o parte, iar pe de alta prin acţiunea de sensibilizare,de intensificare a răspunsului ţesuturilor adreno-reactive la adrenalinã. Cocaina împiedică recaptarea catecolaminelor la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici, menţinînd o cantitate mai mare de adrenalinã la nivelul receptorilor şi produce şi stimulare simpatică centrală.

c). Prin atropinã

Se injectează 10/µg/kg i.v. adrenalinã, ca martor, unui câine la care se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia. Obţinem efectul adrenalinei,clasic, cu tahicardie şi creşterea bruscă a tensiunii arteriale, urmată de perioada de compensare vagală şi apoi iarăşi de tahicardie. Scăderea curbei se face trecînd prin perioada de hipotensiune, revenind apoi la normal. La respiraţie,

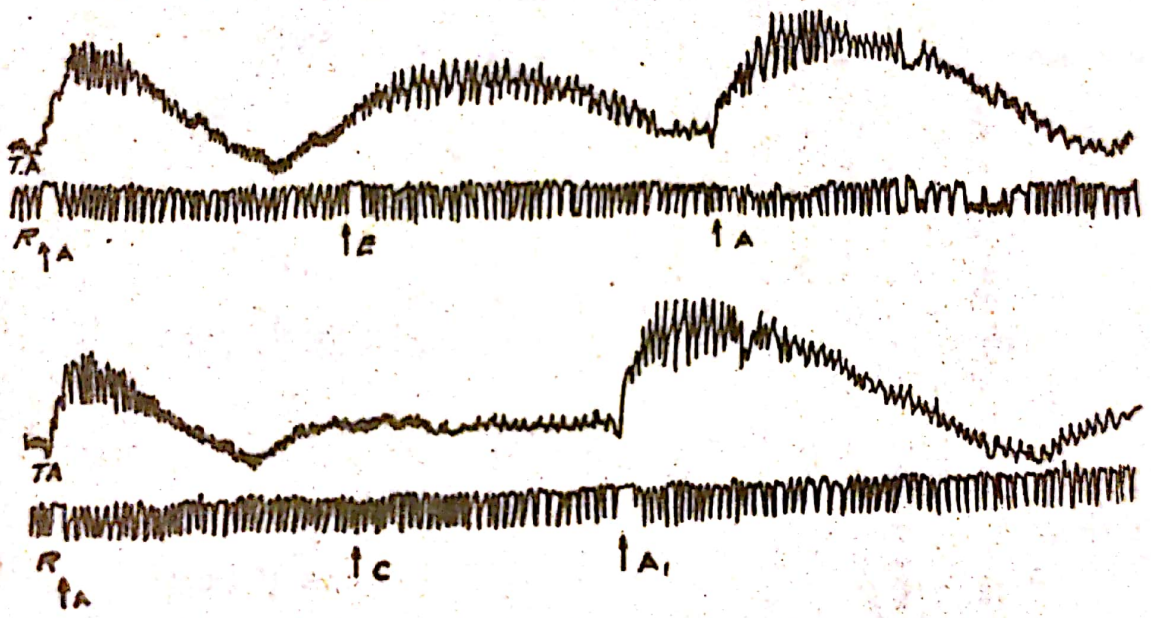


Fig.21 a (graficul de sus); b (graficul de jos).

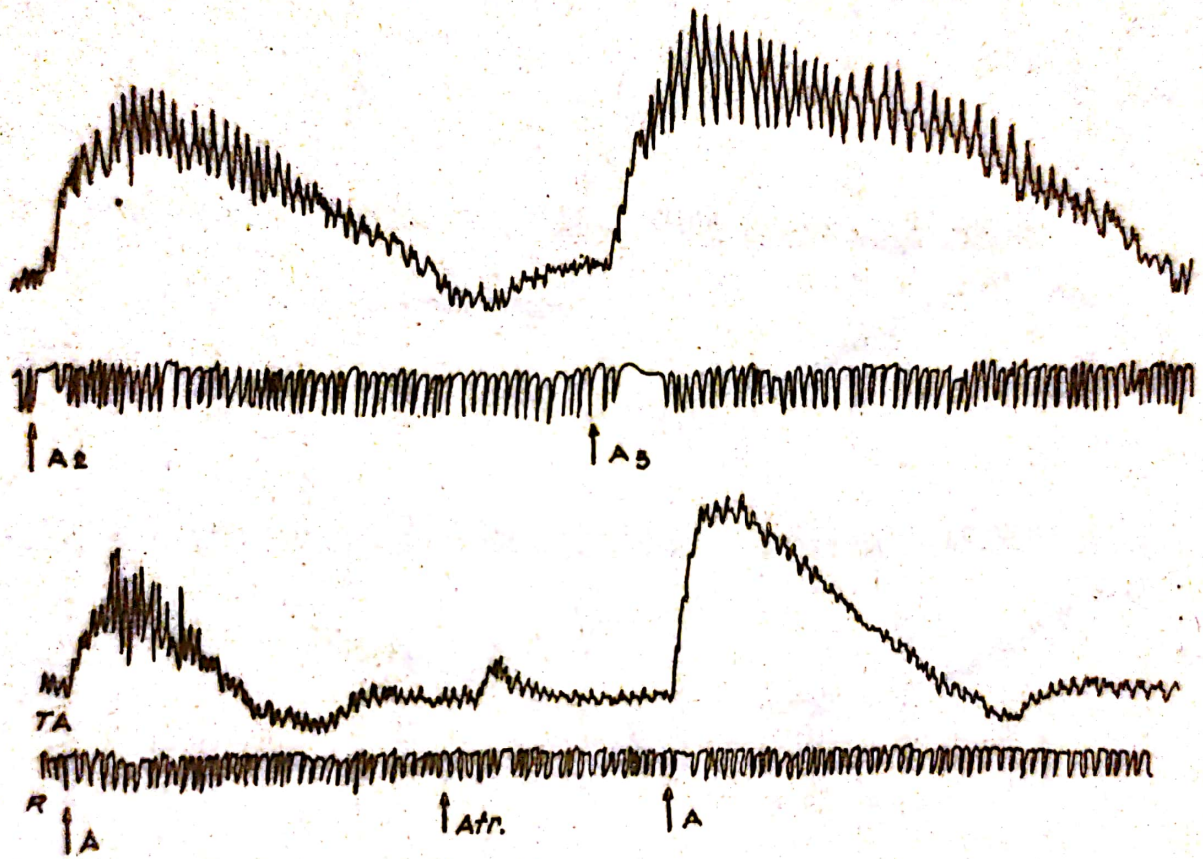


Fig.21 c (graficul de sus); d (graficul de jos).

Fig.21. T.A. = Tensiunea arterială normală
R. = Respiraţia normală
A. = Adrenalină 10 µg/kg i.v.
E. = Efedrină 1 mg/kg i.v.
C. = Cocaină 30 mg/kg s.c.
A_1, A_2, A_3 = Adrenalină la 15', 30' şi 60' după cocaină.

apare efectul cunoscut deja. Se injectează în continuare 1-2 mg/kg i.v. atropină, producîndu-se o tahicardie foarte accentuată. La respiraţie apare tahipnee şi creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii datorită acţiunii excitante a substanţei asupra centrului respirator şi dilatării muşchilor bronşici. Se injectează din nou aceeaşi doză de adrenalină administrată iniţial. Se produce o hipertensiune accentuată, de amplitudine mult mai mare şi cu o durată mai lungă faţă de cea martor. Aspectul curbei este modificat, lipsind perioada de compensare vagală, păstrîndu-se deci tot timpul contracţii cardiace mici şi foarte frecvente, dar persistă hipotensiunea de revenire (Fig.21 d).

Această întărire a acţiunii adrenalinei este datorită atropinei, care blochează intervenţia reflexă vagală. Hipotensiunea ce persistă după atropină arată că este datorită răspunsului beta-adrenergic.

Exp.5. Demonstrarea acţiunii adrenalinei asupra cordului izolat de broască

Se montează un cord de broască după tehnica lui Straub (vezi cap. „Anestezice generale"). Se perfuzează cu soluţie Ringer şi se înscriu contracţiile normale ale inimii. Se continuă apoi irigarea cordului cu o soluţie de adrenalină 5×10^{-5}. Se remarcă o creştere a amplitudinii contracţiilor cardiace datorită efectului stimulant direct al adrenalinei asupra miocardului. Frecvenţa bătăilor inimii este mult crescută, datorită stimulării sistemului nervos intracardiac, ducînd adesea la aritmii. Spălarea cordului cu soluţie Ringer readuce la normal activitatea inimii. Efectele sale pozitive asupra funcţiilor inimii îi justifică utilizarea în blocul cardiac cu acce-

se sincopale, reanimarea în cazul opririi inimii, etc.

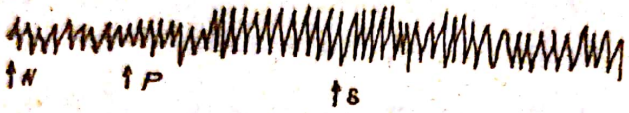


Fig.22. N. = Contracţiile cardiace normale
P. = Perfuzie cu soluţie de adrenalină
S. = Spălare

Exp.6. Demonstrarea acţiunii adrenalinei la nivelul circulatiei periferice

Experienţa se execută pe broască, pregătită după tehnica Locwan-Trendelenburg modificată. Broasca spinalizată se fixează pe o măsuţă specială, în decubit dorsal. Se face o butonieră în tegument, la nivelul apendicelui xifoid şi apoi, se secţionează mergînd cu incizia spre cele două labe anterioare. Urmînd aceeaşi linie, se secţionează şi plastronul costal, după ce s-a secţionat frîul pericardic. Se eliberează apoi cordul printr-o secţiune a pericardului în formă de Y şi se taie frîul posterior. Se leagă ramul stîng aortic, iar în ramul drept se introduce o canulă de sticlă ce este pusă în legătură, prin intermediul unui tub de cauciuc, cu un vas Mariotte cu soluţie Ringer. Vasul se aşează la o înălţime de aproximativ 50 cm faţă de planşeta cu broasca, pentru a imprima lichidului o corecare presiune de curgere. Se secţionează apoi tegumentul de la nivelul abdomenului în formă de dreptunghi şi se răsfrînge în jos. La fel, se secţionează şi peretele muscular, punîndu-se astfel în evidenţă pe faţa internă, care vine acum deasupra, vena abdominală mediană.

Capătul secţionat al venei se leagă pe o canulă pentru a se determina debitul lichidului. Acest debit poate fi aflat fie prin numărarea picăturilor ce cad prin canulă, fie prin înscrierea lor pe hîrtia unui kimograf (prin intermediul unui dispozitiv electric).

Se determină debitul circulator normal pe minut, numărînd picăturile pe 3-4 minute şi făcîndu-se media. Se administrează apoi, în tubul de perfuzie, foarte rapid, adrenalină 0,2 ml soluţie 1 %. Se va determina debitul circulator. Se va constata că debitul a scăzut foarte mult datorită vasoconstricţiei produse de adrenalină la nivelul vaselor periferice, în urma excitării alfa-receptorilor. Această experienţă explică utilizarea adrenalinei în oprirea unor hemoragii superficiale şi ca potenţializator al anesteziceler locale ce produc secundar vasodilataţie.

Exp.7. Demonstrarea acţiunii adrenalinei şi efedrinei la nivelul ochiului

Se folosesc doi iepuri la care, în prealabil se observă vascularizaţia şi se măsoară diametrul pupilar, ţinîndu-se seama de toate indicaţiile menţionate la experienţa 6, cap.Parasimpatomimetice. Ochiul stîng se păstrează ca martor, iar în sacul conjunctival inferior al ochiului drept se instilează 1-2 pic. de colir medicamentos după cum urmează : la primul iepure soluţie adrenalină 1 %o, iar la al doilea soluţie efedrină 10 %.

După 4-5 minute, iepurele căruia i s-a instilat adrenalină, prezintă midriază ce durează doar cîteva minute (3-4 minute) efect care, uneori nici nu poate fi surprins din cauza duratei prea scurte. In acelaşi timp, se remarcă o evidentă vasoconstricţie conjunctivală, care dispare după 15-20 minute. Nu se pot pune în evidenţă tulburări de acomodare la lumină, reflexul fotomotor fiind prezent.

Efectele observate sînt efecte adrenergice, apărute în urma acţiunii adrenalinei instilate asupra receptorilor adrenoreactivi de tip alfa de la nivelul fibrelor musculare radiare iriene (muşchiul dilatator irian).

La iepurele căruia i s-a instilat soluţie de efedrină, se instalează o midriază evidentă după aproximativ 25-35 minute, cu vasoconstricţie conjunctivală (ochiul apare palid), efecte ce durează cîteva ore. Ca şi la adrenalină nu se observă tulburări de acomodare la lumină. Efectele apărute la nivelul ochiului, după efedrină, sînt tot efecte adrenergice, determinate, pe de o parte, de acţiunea directă a efedrinei asupra receptorilor alfa-adrenergici şi pe de

altă parte, de eliberarea de noradrenalină la nivelul sinapselor adrenergice (sinapsele terminale ale nervilor ciliari lungi din simpaticul cervical). Durata mult mai lungă a acțiunii la nivelul ochiului, în comparație cu acțiunea adrenalinei, se explică prin aceea că efedrina nu este oxidată de monoaminoxidază, ci din contra, ea blochează această enzimă.

Această experiență demonstrează utilitatea efedrinei ca midriatic și decongestiv.

Exp.8. Demonstrarea acțiunii adrenalinei la nivelul musculaturii netede intestinale

(Vezi lucrarea „Spastice și spasmolitice").

Scanned with OKEN Scanner

B. SIMPATOLITICE

Sînt substanţe care împiedică efectele excitării nervilor simpatici şi unele acţiuni ale aminelor simpatomimetice. După sediul şi mecanismul de acţiune se clasifică în :

- blocante ale receptorilor organelor efectoare: alfa-blocante (alcaloizii de secară cornută, derivaţi de imidazolină, benzodioxani, fenoxibenzaminá, etc) şi beta-blocante, $beta_1$ şi $beta_2$, (diclorisoproterenol, propranolol, practolol, etc);
- neurosimpatolitice, cu acţiune la nivelul neuronilor centrali şi neuronilor periferici (clonidina, alcaloizii din Rauwolfia, alfa-metildopa, guanetidina, etc).

Exp.1. Acţiunea simpatoliticelor asupra aparatului cardiovascular şi respirator şi influenţa lor asupra răspunsului la adrenalină şi noradrenalină, la cîine.

Se pregăteşte animalul de experienţă pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei. după înscrierea curbelor normale, se vor injecta următoarele substanţe aşteptîndu-se de fiecare dată revenirea la normal:

- adrenalină 10 µg/kg i.v.
- noradrenalină 10 µg/kg i.v.
- isoprenalină 0,2 µg/kg i.v.
- tolazolină 2 mg/kg i.v.
- adrenalină, noradrenalină, isoprenalină } în aceleaşi doze ca la martor
- propranolol 100 µg/kg i.v.
- adrenalină, isoprenalină } în aceleaşi doze ca la martor

Se obţin răspunsurile martor la adrenalină, noradrenalină şi isoprenalină, cu caracteristicile cunoscute. După tolazolină (blocant alfa) se observă modificări slabe atît la nivelul presiunii arteriale cît şi a respiraţiei, cu apariţia unui mic creşet hipotensiv, de scurtă durată, iar la respiraţie, după o scurtă apnee,

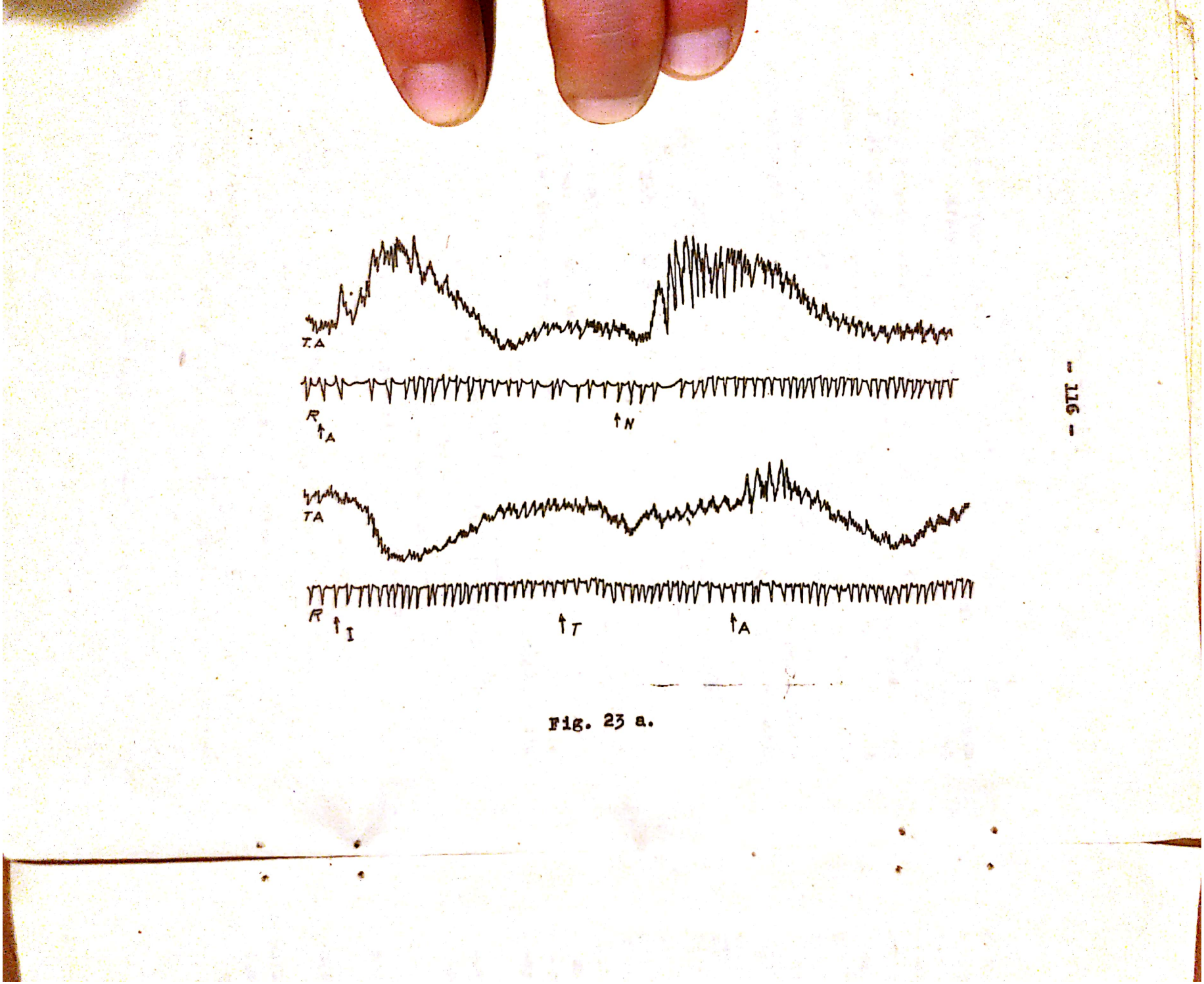


Fig. 23 a.

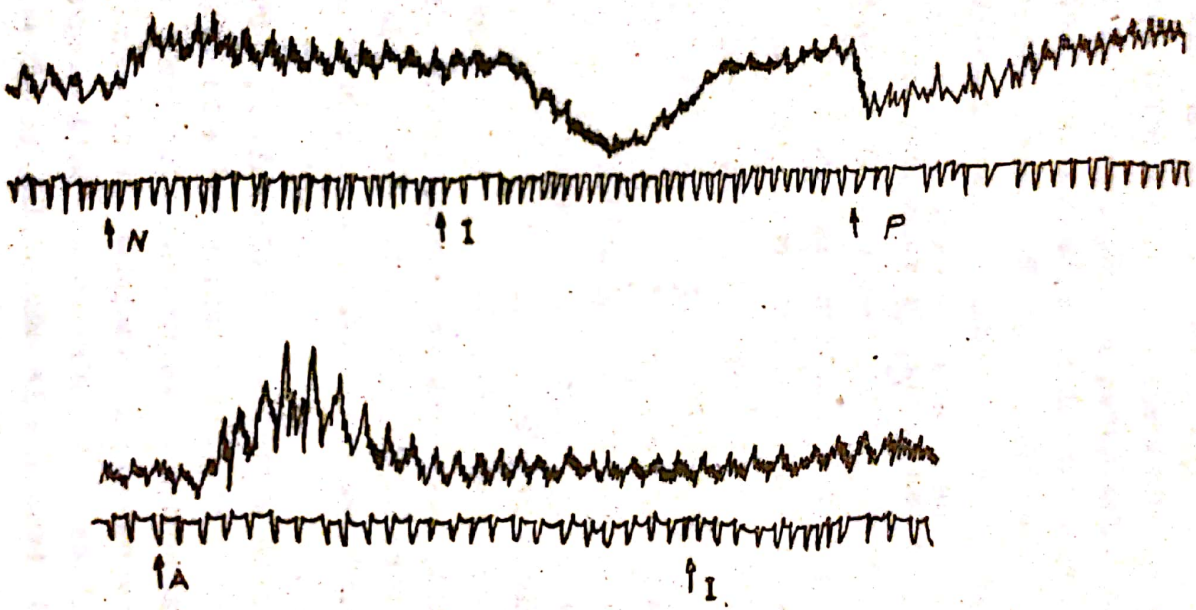


Fig. 23 b.

Fig.23. a şi b. - T.A. = presiunea arterială
R. = respiraţia
A. = adrenalina
N. = noradrenalina
I. = isoprenalina
P. = propranolol
T. = tolazolin

cîteva respiraţii mai ample. La repetarea simpatomimeticelor în aceleaşi doze ca la martor, s-au obţinut răspunsuri modificate. După adrenalină, curba hipertensivă este mult redusă, cu faza hipotensivă mai accentuată, iar respiraţia ceva mai amplă şi mai regulată decît la martor şi fără apnee (după doze mici răspunsul la adrenalină poate fi inversat). Noradrenalina a determinat de asemenea un răspuns presor mult redus, în timp ce răspunsul la isoprenalină nu a fost influenţat de tolazolină.

Propranololul (blocant beta neselectiv), la doza utilizată, a produs o scădere rapidă a presiunii arteriale, dar de intensitate redusă. Revenirea spre normal s-a făcut lent. Repetarea adrenalinei, după propranolol, determină un răspuns presor aproximativ egal cu martorul, dar fără hipotensiunea de revenire. La nivelul respiraţiei apar mişcări mai frecvente şi mai superficiale, cu scurte perioade de apnee.

Răspunsurile obţinute după adrenalină, noradrenalină şi isoprenalină, pe fond de tolazolină, arată o reducere netă a efectelor alfa ale simpatomimeticelor (hipertensiunea arterială), în timp ce efectele beta (hipotensiunea de revenire, tahicardia şi bronhodilataţia) nu sînt influenţate. După propranolol, suprimarea hipotensiunii de revenire la adrenalină şi lipsa răspunsului la isoprenalină, cît şi modificările respiratorii, demonstrează acţiunea de blocant beta a acestei substanţe (Fig.23 a şi b).

Fenomenele descrise mai sus explică şi utilizarea blocantelor adrenergice: blocantele alfa fiind indicate în hipertensiune, boli vasculare periferice, insuficienţă cardiacă, iar blocantele beta în toate situaţiile unde se impune o reducere a tahicardiei, în hipertensiune arterială, în unele aritmii.

Exp.2. Demonstrarea acţiunii neurosimpatoliticelor

Se pregăteşte animalul (pisica) ca la exp.7, cap.Ganglionare, şi apoi se înregistrează linia de zero a membranei nictitante. Se excită nervul simpatic cervical, pre- şi postganglionar, cu un curent electric, obţinîndu-se contracţia membranei nictitante. Se repetă excitaţia de două ori pentru fiecare porţiune de nerv. După revenirea membranei nictitante la linia de zero, se va injecta adrenalină 5 µg/kg i.v. după care se va observa de asemenea contracţia membranei nictitante. Se repetă şi martorul de adrenalină. Se injectează apoi guanetidină 10 mg/kg i.v. şi după cîteva minute, se repetă excitaţiile nervului simpatic şi injecţia de adrenalină. După guanetidină, atît excitarea pre- cît şi postganglionară rămîne fără răspuns din partea membranei nictitante, în timp ce adrenalina determină un răspuns ceva mai accentuat. Această experienţă arată că substanţa nu acţionează asupra receptorilor simpatici ci asupra terminaţiilor simpatice, pe de o parte golind treptat noradrenalina din depozite, iar pe de alta împiedicînd recaptarea sa.

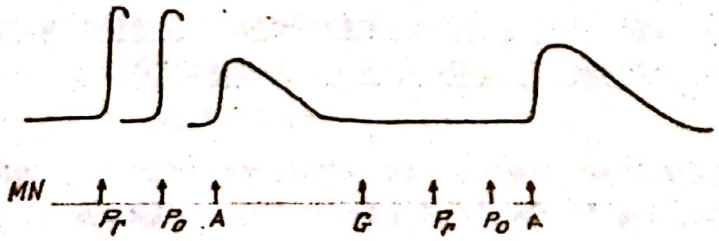


Fig.24.

MN = membrana nictitantă
Pr = excitarea simpaticului preganglionar
Po = excitarea simpaticului postganglionar
A. = adrenalină 5 µg/kg i.v.
G. = guanetidină 10 mg/kg i.v.

II. HISTAMINA SI ANTIHISTAMINICELE

Prezentă atît în regnul animal, cît şi în regnul vegetal, histamina, care din punct de vedere chimic este o betaimidazol-etilaminâ, exercită atît acţiuni fiziologice cît şi patologice.Astfel histamina este implicată în secreţia acidului clorhidric în glandele gastrice (prin intermediul receptorilor H_2), în vasodilatatie (H_1 + H_2), bronhoconstricţie (H_1), creşterea peristaltismului, creşterea permeabilităţii capilare, stări alergice, şoc anafilactic (H_1).

Antagoniştii competitivi ai histaminei sînt substanţe de sinteză care fac parte din variate grupe chimice dar care, după mecanismul de acţiune, pot fi clasificaţi în antihistaminice anti-H_1 (ex.prometazina, ciclizin, feniramin, clorpiramina, difenhidramina, ete) şi antihistaminice anti-H_2 (ex.metiamida, cimetidina).

Exp.1. Protecţia prin prometazină a cobaiului expus la aerosoli cu histaminâ

Experienţa se execută pe cobai cu ajutorul unei instalaţii de aerosolizare a histaminei (sol. 1 %) (Fig.25).

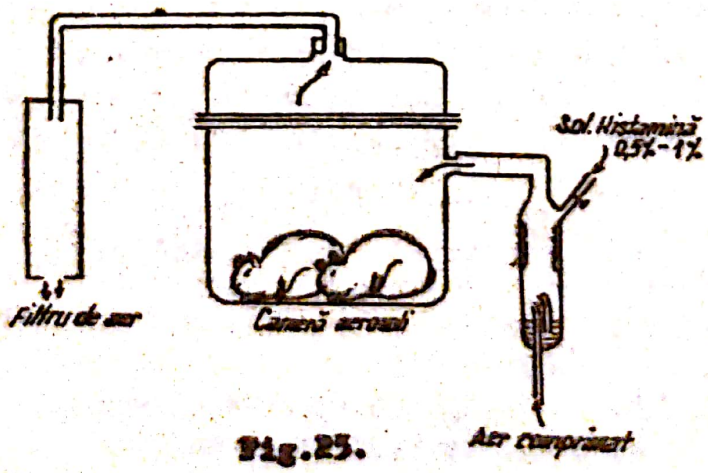


Fig.25.

Se fac testări preliminare la 2-3 cobai pentru a determina timpul în care animalul expus la aerosoli de histamină face bronhospasm urmat de fenomene de asfixie (în medie 1-3 minute). Imediat ce animalul dă semne de asfixie este scos din dispozitiv. La unul sau două animale se injectează i.p. 5 mg/kg prometazină şi după 20-30 minute se repetă testarea la toate animalele. Se observă că animalul neprotejat cu substanţă antihistaminică face bronhospasm urmat de asfixie şi moarte, pe cînd animalele injectate nu prezintă nici un fenomen anormal, acţiunea protectoare întinzîndu-se pe un interval de timp de cîteva ore.

Exp.2. Acţiunea histaminei şi antihistaminicelor asupra aparatului cardiovascular şi respirator la cîine

După narcotizarea animalului se procedează la înscrierea tensiunii arteriale şi a respiraţiei prin tehnica descrisă la medicaţia sistemului nervos vegetativ. Printr-o canulă introdusă în venă se injectează succesiv (la 2-3 minute de la ştergerea răspunsului substanţei injectate anterior), următoarele substanţe :

- histamină 5 µg/kg
- histamină 50 µg/kg
- cloropiramină-NILFAN 3 mg/kg
- histamină 5 µg/kg
- histamină 50 µg/kg

La nivelul tensiunii arteriale se observă o hipotensiune de amplitudine mică şi de scurtă durată la doza de 5 µg şi o scădere accentuată şi de durată la doza mare de histamină. La nivel respirator se constată după injectare apnee urmată de tahipnee.

Injectarea antihistaminicului determină un slab efect hipotensiv şi respirator (Fig.26) dar, după instalarea efectului acestei substanţe, efectele dozei mici de histamină nu mai apar iar efectele dozei mari sînt inhibate parţial. Explicaţia inhibării parţiale este dată de faptul că pe vase există ambele tipuri de receptori (H_1,H_2) care au aceeaşi acţiune vasodilatatoare. Cu ajutorul cloropiraminei au fost inhibaţi decît receptorii de tip H_1, deci la readministrarea de histamină se observă efectul hipotensiv al receptorilor H_2 care

nu sînt inhibaţi.

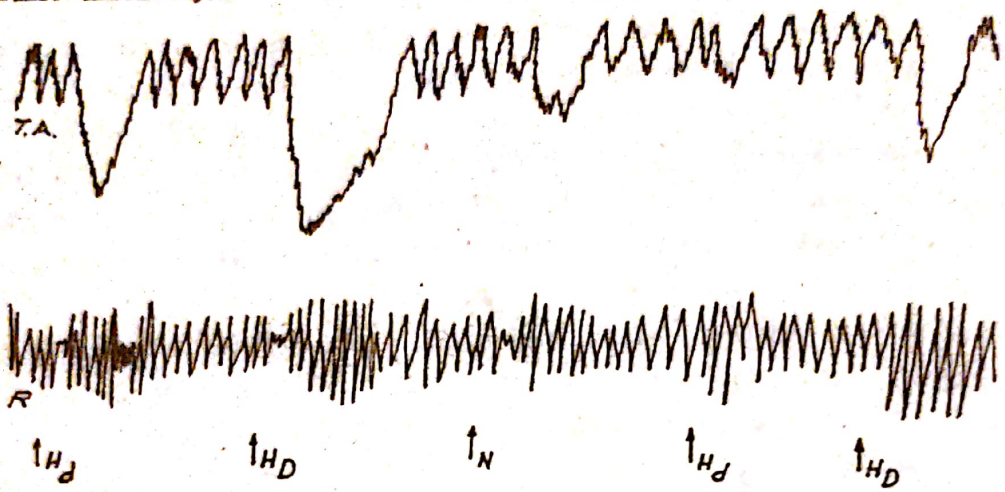


Fig. 26. Hd = 5 µg/kg histaminã
HD = 50 µg/kg histaminã
N = 3 mg/kg Nilfan

Exp.3. Acţiunea histaminei şi a substanţelor antihistaminice pe ileon terminal de cobai

(Vezi cap. „Spastice si Spasmolitice")

Exp.4. Acţiunea protectoare a antihistaminicelor H_1 faţă de şocul histaminic

La un cobai se injectează prometazină în doză de 20 mg/kg s.c. Animalul, după o scurtă perioadă dă semne de somnolenţă. La 30 de minute de la injectarea prometazinei, se injectează atît acest animal cît şi un al doilea, de greutate apropiată, cu histaminã 0,03 g/kg s.c., doză corespunzătoare la trei doze letale. Cobaiul care nu a fost protejat, prezintă după cîteva minute fenomene asfixice, convulsii şi moarte, în timp ce cobaiul la care s-a administrat prometazină nu prezintă semne deosebite, rămînînd somnolent, ceea ce demonstrează eficacitatea substanţelor antihistaminice faţă de şocul histaminic. Somnolenţa observată la cobaiul protejat se datorează efectelor inhibitoare asupra sistemului nervos central, efecte secundare ce apar la derivaţii antihistaminici fenotiazinici şi aminoalkilici.

III. MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

A. TONICE CARDIACE

In această grupă sînt cuprinse substanţele care restabilesc forţa de contracţie a miocardului, ca urmare a influenţei exercitate asupra potenţialului metabolic şi asupra funcţiilor cardiace; ca o consecinţă a acţiunilor acestor substanţe se observă şi o ameliorare a dinamicii circulatorii.

Acţiunile asupra fibrei miocardice constau în:

- creşterea forţei de contracţie (efect inotrop pozitiv);
- creşterea excitabilităţii (efect batmotrop pozitiv);
- creşterea tonusului (efect tonotrop pozitiv); fenomen evidenţiat mai ales la nivel ventricular.

La nivelul sistemului de conducere substanţele din această grupă determină scăderea conducerii atrio-ventriculare, prin efect direct asupra fasciculului Hiss (efect dromotrop negativ), precum şi scăderea frecvenţei cardiace (efect cronotrop negativ).

Exp.1. Acţiunea cardiotonicelor pe cordul de cîine „in situ"

Se înscrie tensiunea arterială la un cîine prin metoda sîngerîndă descrisă anterior; se fixează electrozii electrocardioscopului la membrele animalului; se perfuzează în vena safenă soluţie de strofantină 0,25 ‰ cu un debit de 0,5 litri/minut (10 pic./minut); se urmăresc modificările tensiunii arteriale şi cele ale activităţii cardiace.

Este necesar a se preciza faptul că pe un cord normal cu condiţii funcţionale satisfăcătoare, administrarea cardiotonicelor în doze mici, nu dă modificări evidente, acestea apărînd doar pe cordurî insuficiente. Totuşi, supradozarea cardiotonicelor determină

efecte cardiotoxice si la animalul normal şi acestea vor fi puse în evidenţă în acest experiment.

Astfel, într-o primă etapă, dacă există un grad de insuficienţă cardiacă, datorită efectului narcoticelor si a intervenţiei chirurgicale, este posibil a se determina o creştere a forţei de contracţie care va îmbunătăţi debitul cardiac, fapt reflectat periferic printr-o uşoară creştere a TA (mai ales cînd preexistă o hipotensiune). Creşterea cantităţii de strofantină perfuzată determină modificări succesive ale activităţii cardiace cum sînt bradicardia, tulburări de ritm (extrasistole, ritm bigeminat) şi ulterior bloc atrioventricular cu o diminuare a debitului cardiac şi o tendinţă de scădere a tensiunii arteriale. Pe electrocardioscop se va putea urmări la început denivelarea segmentului ST şi scăderea voltajului undei T pînă la zero, uneori chiar inversarea acesteia. In timpul bradicardiei se va putea observa o lărgire a intervalului P-R, expresie a efectului dromotrop negativ şi o scurtare a intervalului Q-T, ca o expresie a creşterii forţei de contracţie. De asemenea se vor observa extrasistolele, aparitia blocului A-V şi în final dispariţia complexului QRS ca urmare a apariţiei fibrilaţiei ventriculare, consecinţa cea mai gravă a supradozării strofantinei. (Fig.27).

Exp.2. Acţiunea strofantinei şi digitalinei asupra cordului de broască „in situ"

Se spinalizează o broască şi se fixează pe planşetă în decubitus dorsal. Se îndepărtează plastronul costal; se secţionează pericardul şi frîul cordului; se prinde de vîrful cordului clema pentru cord; aceasta printr-un fir reglabil se pune în legătură cu peniţa înscriitoare; se face legătura peniţei cu kimograful şi se înscriu contracţiile normale.

Se picură apoi cîteva picături de strofantină pe cord şi se observă rapid creşterea amplitudinii contracţiilor cardiace; acţiunea este de scurtă durată şi în cazul în care se continuă administrarea de strofantină apar fenomene toxice care se traduc prin micşorarea amplitudinii contracţiilor şi apariţia pulsului alternant caracterizat printr-o bătaie mare şi una mică repetate periodic (caracteristic intoxicaţiei cu strofantină numai la broască).

Se face spălarea cordului cu ser fiziologic şi în continuare se administrează cîteva picături din soluţia de digitală; după un interval de 1-3 minute de la contactul substanţei cu miocardul se observă aceleaşi modificări ca şi după strofantină, efectul bradicardizant fiind mai evident; supradozarea determină bigeminism şi trigeminism cu bradicardie pronunţată şi oprirea cordului în sistolă.

Exp.3. Acţiunea calciului şi potasiului asupra efectelor digitalice

Se face un preparat de cord izolat după metoda Straub; la o broască spinalizată se evidenţiază cordul, se trece cîte un fir de aţă pe sub fiecare arc aortic şi unul pe sub sinusul venos; se secţionează frîul cordului; se leagă una din ramurile aortei; se răstoarnă cordul; se face cît mai jos o butonieră în sinusul venos în care se introduce o canulă de sticlă plină cu soluţie Ringer şi se fixează legînd strîns sinusul pe canulă; se secţionează ambele ramuri ale aortei, sinusul şi restul ţesuturilor, detaşîndu-se cordul, care se fixează prin intermediul canulei la un aparat de perfuzie; cu o clemă pentru cord se fixează cordul la kimograf, se declanşează perfuzia cu Ringer (care vine printr-un tub de cauciuc de la un vas aşezat pe un plan superior); tubul de cauciuc prezintă o clemă cu care se poate regla lumenul şi picăturile perfuzate.

După înscrierea contracţiilor cardiace normale se perfuzează cu o sol.de digitalină 1×10^{-3} pînă apare o uşoară creştere a amplitudinii contracţiilor cardiace; se spală apoi cu o soluţie Ringer. Se adaugă în lichidul de perfuzie 5 pic. de clorură de calciu 1 %o care nu modifică activitatea cardiacă; se perfuzează apoi o solutie de digitalină pînă la apariţia tulburărilor de ritm. Se observă faptul că aceste tulburări apar mai repede şi sînt mai intense în prezenţa ionilor de calciu care sensibilizează cordul la acţiunea digitalei, mărindu-i excitabilitatea.

Dacă în momentul apariţiei aritmiei se intervine cu cîteva picături din soluţia de clorură de potasiu 1%o, se observă dispariţia aritmiei, fapt care justifică folosirea în clinică a acestei substanţe pentru corectarea aritmiilor provocate de supradozajul digitalic.

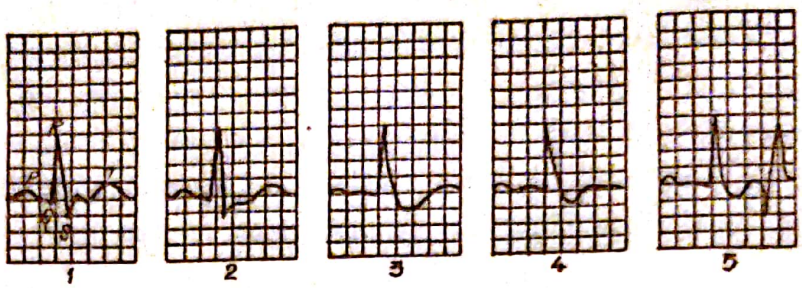


Fig.27. 1 = electrocardiogramă normală;
2,3,4,5= modificări datorate
supradozării tonicardiacelor
(explicaţia în text).

B. ANTIARITMICE

Din acest grup fac parte substanţe care au proprietatea de a deprima funcţiile cordului şi în mod predominant excitabilitatea; ele se întrebuinţează pentru a suprima fenomenele de hiperexcitabilitate manifestate prin tahicardie, extrasistole, fibrilaţie, flutter. Se mai întrebuinţează în scop profilactic în chirurgia cardiacă.

Exp.1. Demonstrarea acţiunii câtorva substanţe antiaritmice

a) la broască.

Se izolează un cord de broască după tehnica Straub şi se înscriu pe kimograf contracţiile normale; se excită cordul direct cu un curent electric de 5 volţi timp de 10-15 secunde până se declanşează o tahiaritmie manifestată prin contracţii neregulate de frecvenţă mare.

Sub influenţa chinidinei sau procainamidei introduse succesiv în lichidul de perfuzie, contracţiile se răresc şi devin regulate.

Reexcitarea cordului în aceste condiţii nu mai determină tahiaritmia deoarece substanţele antiaritmice au scăzut excitabilitatea miocardului.

b) la şobolan.

La un şobolan în greutate de 200-250 g, anesteziat cu fenobarbital (80 mg/kg), se cateterizează una dintre venele jugulare. Animalul este fixat pe suport şi i se conectează electrozii de la electrocardioscop. Se administrează 0,1 mg strofantină şi se observă modificările de ritm caracteristice supradozării substanţei (vezi fig.27). După observarea modificărilor de ritm se administrează pe cateter 1,5 ml din soluţia de xilină 3 %. Se constată dispariţia treptată a tulburărilor de ritm şi revenirea în limite normale a complexelor QRS a segmentului şi a undei T.

C. MEDICAMENTE CU ACTIUNE VASODILATATOARE

Aceste medicamente pot acţiona la următoarele nivele :

- Direct asupra peretelui vascular (ex. nitriţi, xantine, nitroprusiat, diazoxid, hidralazine);
- La nivelul receptorilor : alfa blocante (ex.fentolamina), beta blocante (propranolol), colinomimetice (aceticolina, pilocarpina);
- La nivelul neuronilor adrenergici (guanetidina, metildopa, rezerpina);
- La nivel ganglionar (pempidina, mecamilamina, hexametoniu);
- La nivelul sistemului nervos central (rezerpina, clonidina, metildopa).

Exp.1. Demonstrarea acţiunii unor medicamente vasodilatatoare asupra tensiunii arteriale la câine

Se pregăteşte animalul pentru înregistrarea tensiunii arteriale conform tehnicii descrise anterior. Se face o înscriere de fond, apoi se injectează în vena safenă substanţele vasodilatoare. Fiecare substanţă se injectează după ce au dispărut efectele substanţei precedente. Se injectează următoarele substanţe :

- nitroglicerină 1 %	1 mg/kg
- nitrit de sodiu 1 %	5-10 mg/kg
- papaverină 5 ‰	2-5 mg/kg
- rezerpină 1 ‰	5-10 µg/kg

- diazoxid 1% 1-10 mg/kg

Se observă următoarele modificări :

- nitroglicerina dă o scădere treptată a tensiunii arteriale cu durată scurtă si de amplitudine moderată. Intrebuinţarea sa este limitată la terapia crizei de angină pectorală;

- nitritul de sodiu determină o scădere tensională mai mică decît cea observată la nitroglicerină, dar de mai lungă durată;

- papaverina determină o cădere bruscă a tensiunii arteriale, de amplitudine mare si cu durată mai mare decît a nitroglicerinei, dar mai mică decît a nitritului de sodiu;

- rezerpina determină un efect hipotensiv care se instalează după o perioadă de latenţă, este moderat ca intensitate dar are durată mult mai mare decît substanţele precedente. Acest efect face utilă substanţa în terapia hipertensiunii arteriale;

- diazoxidul produce o scădere bruscă a tensiunii arteriale care are o durată mai mare decît a nitritului şi mai mică decît a rezerpinei în doze echivalente. Substanţa acţionează prin reducerea rezistenţei periferice şi este utilizată pentru controlul hipertensiunilor severe.

Toate modificările descrise mai sus, sînt reprezentate în graficul din figura 28.

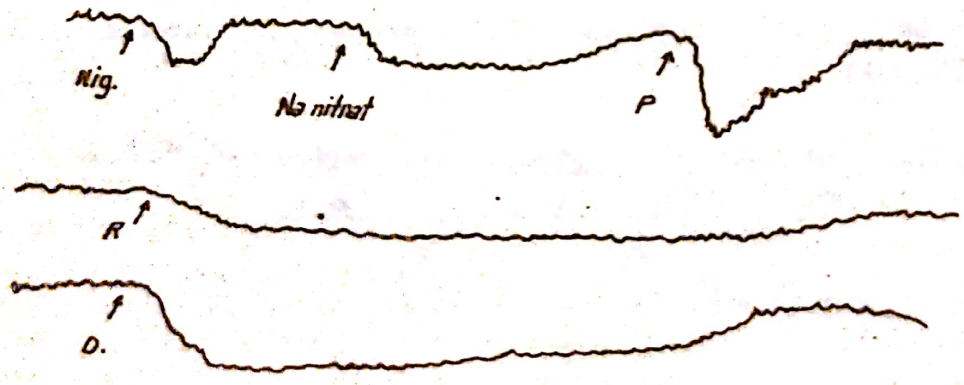


Fig.28. Nig.=nitroglicerină; P = papaverină;
R = rezerpină; D = diazoxid.

Exp.2. Acţiunea toxică a nitritului de sodiu

După ce se observă aspectul tegumentar normal al unei broaşte, se injectează în sacul limfatic dorsal 1 ml din soluţia de nitrit de sodiu 10 %. Se plasează animalul sub un clopot şi se observă. Se constată cum îi scade treptat mobilitatea, îi dispar reflexele şi se instalează o paralizie generalizată. Controlînd aspectul tegumentelor de pe faţa ventrală, se observă că şi-au schimbat culoarea iniţială şi au devenit brun cenuşii.

Se spinalizează apoi broasca, se fixează în decubit dorsal pe o planşetă, se deschide cavitatea toraco-abdominală şi se observă că ţesuturile au un aspect congestiv datorită colorării sîngelui în brun roşcat. Datorită acţiunii toxice a nitritului de sodiu, s-a format methemoglobină, fapt ce se poate întîlni şi în clinica umană în cazul supradozării nitriţilor.

IV. MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA SINGELUI

Substanţele care intervin în procesul de coagulare a sîngelui se împart în :

- substanţe care accelerează acest proces intervenind în diferite etape ale sale - substanţe coagulante - ;

- substanţe care prin inhibarea unor etape ale coagulării sau prin alte mecanisme se opun acestui proces - substanţe anticoagulante.

Exp.1. Modificarea timpului de coagulare prin diferite substanţe

Pe lame de microscop, bine degresate, se pune cîte o picătură din soluţiile de oxalat de sodiu (1,3 %), citrat de sodiu (3,8 %), heparină (10 U.I.% în ser fiziologic), clorură de calciu (0,27 %), antipirină (20 %), trombină (10 U.I. %) şi ser fiziologic. Se recoltează apoi sînge de la un şobolan sau iepure şi imediat se pune cîte o picătură peste soluţiile menţionate. Se plasează apoi lamelele în cutii Petri tapisate cu hîrtie de filtru umezită. Se cronometrează timpul din momentul recoltării sîngelui pînă la coagularea amestecului de pe lame (momentul cînd la înclinarea lamei, picătura nu se mai deformează). Rezultatele se notează într-un tabel pentru a fi comparate şi discutate (vezi tabelul III).

După compararea rezultatelor din această experienţă, se va observa că timpul de coagulare este prelungit de către oxalatul de sodiu, citratul de sodiu şi heparină şi este scurtat de clorura de calciu, antipirină şi trombină.

T A B E L III

Modificarea timpului de coagulare prin diferite substanţe „in vitro"

Soluţia adăugată sîngelui	Timpul de coagulare	Modificarea procentuală faţă de serul fiziologic
Ser fiziologic		
Citrat de sodiu 3,8 %		
Oxalat de sodiu 1,34 %		
Heparină 10 U.I. 1 %		
Clorură de calciu 0,27 %		
Antipirină 20 %		
Trombină		

Exp.2. Demonstrarea mecanismului prin care oxalatul şi citratul intervin în procesul coagulării „in vitro"

Se procedează ca în experienţa anterioară cu menţiunea că înainte de a se adăuga picătura de sînge se pune peste picăturile de oxalat, citrat şi heparină, cîte o picătură din soluţia de clorură de calciu. După aceea, se porneşte cronometrul în momentul recoltării sîngelui şi se adaugă cîte o picătură de sînge peste soluţiile aflate pe lamele microscopice. Se urmăreşte apoi timpul de coagulare ca în experienţa anterioară. Se constată că prelungirea timpului de coagulare nu mai apare decît în cazul heparinei, oxalatul şi citratul împiedicînd coagularea prin fixarea ionilor de calciu.

Exp.3. Acţiunea oxalatului de sodiu „in vivo"

Unui şobolan i se injectează i.p. 1 ml din soluţia de oxalat de sodiu 1 %. După un scurt interval se observă apariţia de fenomene convulsive urmate la scurt timp de moartea animalului. Această experienţă demonstrează de ce oxalatul (ca şi alte substanţe ce fi-

xează ionii de calciu) nu se întrebuinţează ca anticoagulante „in vivo" deoarece fixează calciul ionizabil determinînd grave modificări ale excitabilităţii neuromusculare.

Exp.4. Influenţa heparinei asupra timpului de sîngerare la şobolan

Unui şobolan i se administrează i.p. 0,2 ml din soluţia de heparină 5000 U/ml. După o jumătate de oră se secţionează cu o lamă coada animalului la 1 cm distanţă de vîrf si se plasează într-un vas cu apă la temperatura de 37°C. Concomitent se procedează la fel cu un şobolan martor. Se cronometrează la fiecare timpul de sîngerare, constatîndu-se o prelungire semnificativă a acestuia, ca urmare a acţiunii anticoagulante a heparinei.

Datorită proprietăţilor lor, substanţele anticoagulante se utilizează „in vivo" pentru a împiedica formarea trombusurilor şi a îndepărta pericolul emboliilor, în timp ce substanţele coagulante se folosesc pentru oprirea hemoragiilor locale sau generale.

V. DIURETICE

Substanţele cu ajutorul cărora se realizează îndepărtarea pe cale urinară a sodiului şi/sau a apei se numesc diuretice.

La nivel renal, diureticele acţionează fie prin creşterea filtrării glomerulare, fie prin inhibiţia reabsorbţiei tubulare a sodiului. Diureticele se pot grupa în următoarele categorii :

- diuretice inhibitoare ale reabsorbţiei de sodiu (mercuriale, tiazidice, ftalimidinice, acid etacrinic, furosemida, xantice);
- diuretice inhibitoare ale schimbului de ioni de hidrogen (sulfamide diuretice);
- diuretice care reţin potasiul sau nu-i afectează eliminarea (antagonişti de aldosteron, derivaţi pteridinici, inhibitori de ADH);
- diuretice care măresc cantitatea filtrată de Na^+ şi/sau Cl^- (diuretice osmotice, acidifiante, diuretice „fiziologice").

Exp.1. Acţiunea diuretică a hidroclorotiazidei la şobolan

Se utilizează şobolani care nu au primit hrană cu 24 de ore înaintea experimentării. Se dă per oral la 3 şobolani câte 5 ml ser fiziologic la fiecare 100 g greutate corporală. Alţi 3 şobolani primesc ser fiziologic în aceeaşi cantitate dar li se administrează p.o. hidroclorotiazidă în doză de 1 mg/kg. Animalele se introduc în dispozitivele de recoltare a urinii (Fig.29).

Se urmăreşte diureza la toate animalele timp de 3-4 ore şi se compară volumul mediu al urinii eliminate la lotul tratat cu hidroclorotiazidă şi lotul martor. Se constată o creştere semnificativă a diurezei la lotul tratat.

Făcînd analiza urinii prin fotometrie cu flacără se poate evidenţia şi o eliminare crescută de ioni de sodiu şi potasiu.

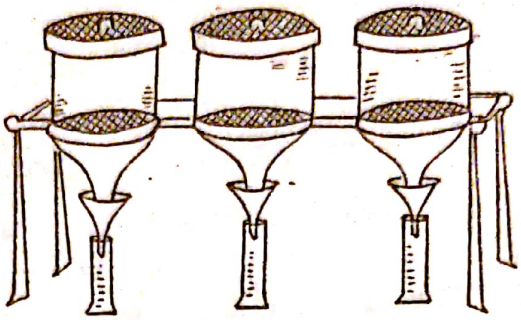


Fig.29. Dispozitiv de contenţie şi recoltare a urinii la şobolani.

VI. MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA ACTIVITATII MOTORII INTESTINALE (SPASTICE SI SPASMOLITICE)

Activitatea motorie intestinală poate fi stimulată sau inhibată de variate grupe de medicamente, care îşi exercită acţiunea fie direct, fie prin intermediul unor mecanisme de reglare neuro-umorală. Din punct de vedere practic, unele din aceste substanţe sînt utilizate în clinică pentru efectul lor de stimulare a motilităţii (spastice) sau de inhibare a tonusului şi/sau peristaltici (antispastice).

Exp.1. Acţiunea unor substanţe active asupra ileonului izolat

Un fragment de ileon de iepure sau de cobai de circa 2-3 cm prelevat imediat după sacrificarea animalului se ligaturează la ambele capete cu fire de aţă. Aţa se trece de aşa manieră încît să nu jeneze circulaţia lichidului în interiorul fragmentului de intestin. Unul din fire serveşte la fixarea de cîrligul din partea inferioară a băii de organ iar celălalt se leagă de o peniţă înscriitoare ce va înscrie pe kimograf contracţiile fragmentului de intestin. Substanţele ce se vor experimenta se vor calcula în funcţie de volumul băii, astfel încît, să se obţină pe ml concentraţiile dori-

te. Soluţia ce conţine substanţa de cercetat se adaugă cu ajutorul unei pipete în partea superioară a băii care conţine organul plonjat complet în soluţie Tyrode.

Se lasă un timp pentru a se obţine efectul şi după 2-3 minute după terminarea efectului, se poate experimenta următoarea substanţă. Uneori, după obţinerea efectului se procedează la spălarea substanţei prin înlocuirea de 2-3 ori consecutiv a soluţiei Tyrode din baia de organ. După spălare se lasă 3-5 minute ca organul să-şi revină şi se experimentează o altă substanţă.

In continuare vom prezenta cîteva serii de experimente ce se pot executa pe fragmente de organ izolat.

a). Substanţe ce acţionează prin intermediul SNV.

Se pun în baie în următoarea ordine.:

- adrenalină 10 - 20 µg/100 ml soluţie Tyrode; se produce relaxarea musculaturii cu dispariţia peristaltismului;
- propranolol 50 µg/100 ml soluţie Tyrode; acest beta blocant se lasă în baie 10-15 minute după care se revine (fără spălare) cu
- adrenalină 10-20 µg/100 ml soluţie Tyrode şi se observă că relaxarea nu se mai produce, fapt care demonstrează că la nivel intestinal acţiunea relaxantă a adrenalinei se exercită prin intermediul receptorilor beta-adrenergici;
- spălare;
- acetilcolină 5-10 µg/100 ml soluţie Tyrode; substanţa determină o creştere bruscă a amplitudinii contracţiilor şi o accentuare a peristalticii de scurtă durată;
- spălare;
- pilocarpină 1-2 mg/100 ml soluţie Tyrode determină o contracţie asemănătoare cu acetilcolina, dar de durată mai mare, deoarece substanţa nu este atît de uşor inactivată ca acetilcolina. Efectele ambelor substanţe se datoresc stimulării receptorilor muscarinici de la acest nivel. Pentru a demonstra acest fapt se adaugă fără spălare în baie
- atropină 20-50 µg/100 ml soluţie Tyrode şi se observă cum tonusul crescut, obţinut sub influenţa pilocarpinei, este îndepărtat, muşchiul relaxîndu-se şi peristaltica dispărînd aproape complet. Incercarea de a obţine din nou contracţie cu aceleaşi doze de acetilcolină sau pilocarpină, este fără efect, deoarece s-a produs

cu atropină blocarea competitivă a recepterilor muscarinici.Pentru a demonstra că muşchiul este capabil de contracţie, se acţionează direct asupra fibrei (şi nu prin intermediul recepterilor muscarinici), prin adăugarea de:

- clorură de bariu 10 mg/100 ml soluţie Tyrode. Fără a avea acţiune prin intermediul SNV, ionul de bariu determină o contracţie semnificativă a musculaturii ileonului nefiind influenţat de blocarea recepterilor (Fig.30).

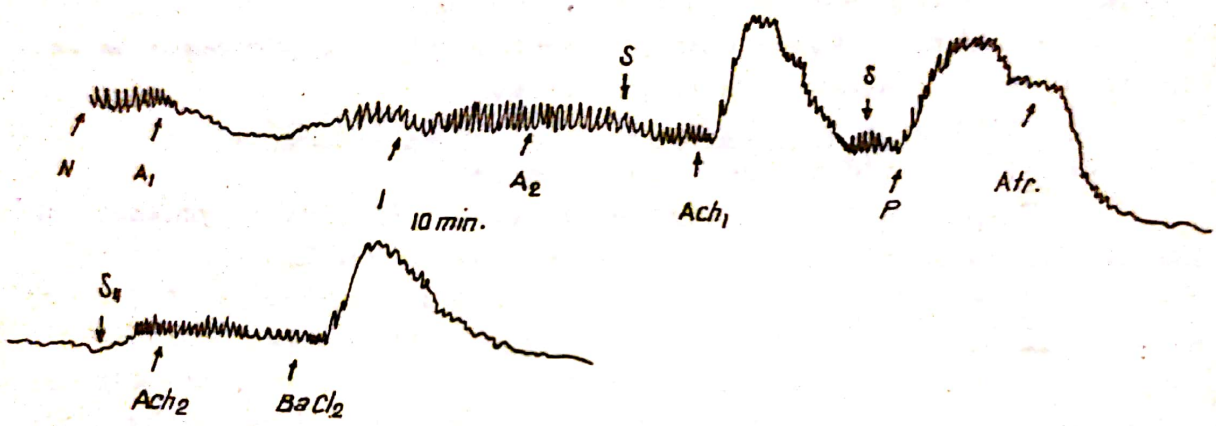


Fig.30. N. = contracţii normale ale ileonului
A. = adrenalină
Ach = acetilcolină
P. = pilocarpină
Atr = atropină
S = spălare

Pe un alt fragment de intestin se poate demonstra acţiunea

- nicotinei 10 µg/100 ml soluţie Tyrode; substanţa determină în doza dată excitarea ganglionilor parasimpatici cu o creştere marcată a tonusului şi peristaltismului. Adăugarea în baie după spălare de

- hexametoniu 50 µg/100 ml soluţie Tyrode determină o cădere evidentă a tonusului însoţită de diminuarea peristaltismului intestinal ca urmare a blocării recepterilor ganglionari şi împiedicării transmisiei sinaptice (Fig.31).

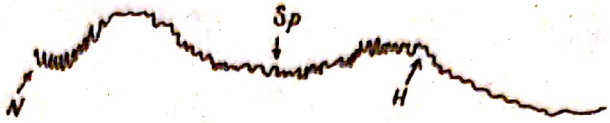


Fig.31. N. = nicotină
Sp. = spălare
H. = hexametoniu

b). Demonstrarea acţiunii substanţelor ce acţionează prin intermediul altor receptori.

Pe un fragment de intestin se experimentează următoarele substanţe active :

- histamina 10 mg/100 ml soluţie Tyrode; se obţine amplificarea tonusului şi peristalticii;

- spălare;

- prometazină 0.3 mg/100 ml soluţie Tyrode; se păstrează substanţa în baie timp de 10-15 minute. Se revine apoi cu

- histamină 10 mg/100 ml soluţie Tyrode; nu se mai obţine efectul iniţial datorită blocării receptorilor tip H_1 de către prometazină;

- spălare;

- morfină 1 mg/100 ml soluţie Tyrode; morfina, derivat fenantrenic al opiului, introdusă în baie determină o creştere a tonusului şi peristaltismului cu durată lungă de acţiune ca urmare a stimulării receptorilor specifici. Celălalt derivat de opiu de structură benzilizochinolinică şi anume

- papaverina 1 mg/100 ml soluţie Tyrode, acţionează spasmolitic abolind tonusul şi peristaltismul, acţiune ce nu se exercită prin intermediul receptorilor ci direct prin inhibarea fosfodiesterazei, enzimă ce metabolizează cAMP, substanţă ce determină relaxarea musculară. Revenirea cu aceeaşi doză de morfină fără spălare, nu mai determină răspuns (Fig.32). In cazul acestor două substanţe active

se poate exemplifica antagonismul de tip necompetitiv.

Fig.32. M. = morfină
P. = papaverină
Sp. = spălare

VII. MEDICAMENTE CU ACTIUNE LA NIVELUL UTERULUI

Dinamica uterină poate fi influenţată fie în sensul stimulării (efect ocitocic) fie în sensul inhibării sale.

Dintre substanţele ocitocice menţionăm ocitocina - hormon al hipofizei posterioare, prostaglandinele, derivaţii de ergot. De asemenea există şi alte substanţe care printre efectele secundare numără şi pe acela al excitării musculaturii uterine (ex.morfina, unele antibiotice, chinina, etc).

Pe de altă parte există şi substanţe care au cunoscut efect antispastic şi care determină şi relaxarea muşchiului uterin de ex. adrenalina, papaverina, atropina s.a.

Exp.1. Demonstrarea acţiunii unor substanţe active asupra dinamicii uterine

Se sacrifică animalul prin sângerare şi se recoltează coarnele uterine. Se ia un fragment de corn uterin de 2-3 cm şi se suspendă în baia de organ după tehnica descrisă la medicamente ce influenţează motilitatea intestinală. După înscrierea contracţiilor spontane si a tonusului normal, se introduce în baie ocitocină (Oxyton) în doze de 10 U.I. la 100 ml Tyrode. Se constată o creştere a tonusului şi amplitudinii contracţiilor uterine. Se spală apoi preparatul de mai multe ori şi după revenirea contracţiilor spontane se adaugă în baie ergometrină 1 mg/100 ml sol. Se produce accelerarea ritmului contracţiilor uterine şi creşterea tonusului musculaturii netede uterine. Dacă se adaugă papaverină (1 mg/100 ml soluţie Tyrode) se observă scăderea accentuată a tonusului şi abolirea contracţiilor spontane (Fig.33).

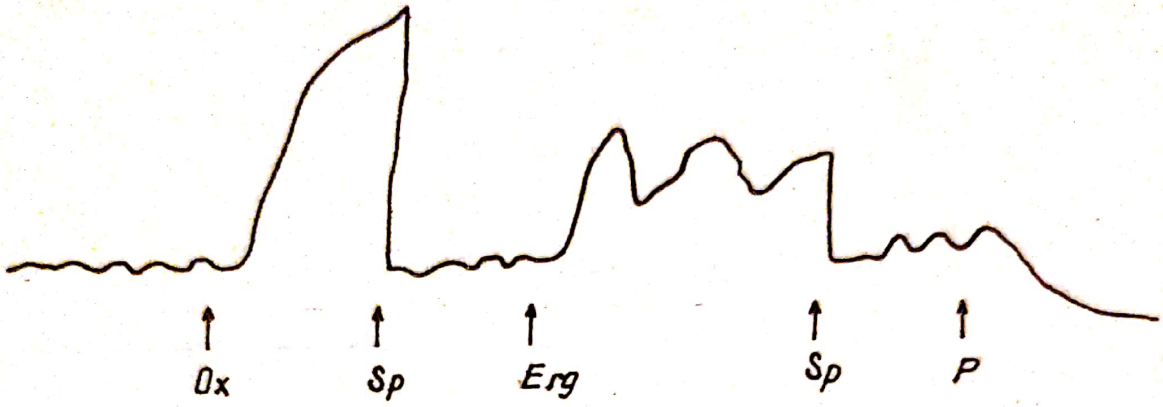


Fig.33. Ox. = oxitocină
Sp. = spălare
Erg. = ergomet
P. = papaverină

Exp.2. Demonstrarea participării prostaglandinelor în contracţia uterină indusă cu ergometrină şi/sau morfină

Pe un corn uterin montat ca în experienţa anterioară se administrează succesiv ergometrină (Ergomet) - 0,5-1 µg/ml şi după spălare, morfină, 1 mM. După înregistrarea contracţiilor martor, organul se spală şi se adaugă în baie indometacin 1 mM - un puternic inhibitor al sintezei de prostaglandine. Indometacinul se lasă 10-15 minute în baie după care, organul se spală si se retestează cele două substanţe. Se observă o reducere semnificativă a tonusului si amplitudinii contracţiilor, fapt ce denotă o participare prostaglandinică în contracţia uterină indusă cu ergometrină si morfină (Fig.34).

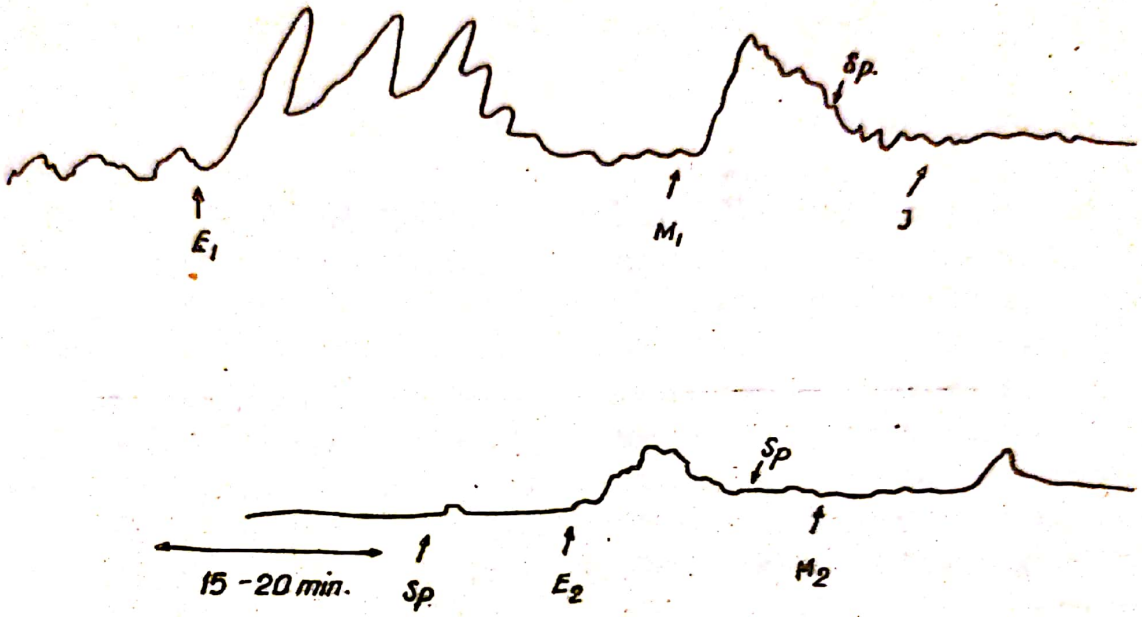


Fig.34. E. = ergometrini
M. = morfini
I. = indometacin
Sp. = spasmo

VIII. MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS MOTOR

A. CURARIZANTE

Din acest grup fac parte substanţe care acţionează la nivelul joncţiunii mioneurale unde inhibă transmisia influxului nervos producînd relaxarea sau paralizia musculaturii striate cu păstrarea excitabilităţii directe a muşchilor şi nervilor. In functie de modul cum acţionează se deosebesc două categorii de curarizante şi anume :

- substante acetilcolino-competitive (d-tubocurarina, galamina);
- substanţe acetilcolino-mimetice (decametoniu, succinilcolina) care se fixează pe receptorii colinergici producînd o depolarizare prelungită.

Exp.1. Demonstrarea acţiunii curarizante la animale de experienţă

a) La broască şi şoarece

Se procedează la injectarea substantelor curarizante (d-tubocurarină 1%o, decametoniu 1 %o) în sacul limfatic dorsal la broască si i.p. la şoarece (0,3 ml). După injectare se urmăreşte instalarea paraliziei. La broasca injectată cu d-tubocurarină se observă greutate în mişcări, hipotonie musculară, dificultate şi apoi imposibilitate de redresare din decubit dorsal şi în final paralizie generalizată. Broasca injectată cu decametoniu înainte de a fi paralizată complet, prezintă fibrilaţii musculare. Broastele nu mor datorită respiraţiei tegumentare si îşi revin în aproximativ 30 de minute.

La şoarece d-tubocurarina determină instalarea rapidă a hipotoniei musculare, dificultăti de respiratie, cianozarea extremităţilor, căderea în decubit lateral, paralizie şi moarte. Fenomenele

au o evoluţie asemănătoare şi la şoarecele injectat cu decametoniu, acesta prezentînd în plus, fibrilaţii musculare.

b) La iepure

Unui iepure imobilizat într-un dispozitiv de contenţie i se administrează în vena marginală a urechii 0,20 - 0,25 mg/kg succinilcolină (Myo-Relaxin). Se constată rărirea progresivă a mişcărilor respiratorii, dificultate în respiraţie, fără a se ajunge însă la oprirea respiraţiei. După 3-4 minute efectul substanţei dispare datorită inactivării rapide de către colinesteraza serică. In continuare, se canulează animalul şi apoi se administrează 0,35 mg/kg succinilcolină. După aproximativ un minut, respiraţia se opreşte. Se pune în funcţiune pompa de respiraţie artificială aflată în legătură cu canula traheală asigurîndu-se astfel respiraţia. După circa 5 minute se întrerupe respiraţia artificială şi se constată rare mişcări respiratorii ale animalului. După alte 2-3 minute de respiraţie artificială se întrerupe funcţionarea pompei şi se observă reluarea de către animal a mişcărilor respiratorii de frecvenţă normală.

Exp.2. Antagonizarea cu neostigmină (Miostin) a acţiunii de cădere a capului („head drop") la iepure provocată cu Flaxedil

Se fixează un iepure neanesteziat într-un dispozitiv de contenţie, lăsînd libere capul şi urechile pe care animalul le ţine în mod obişnuit ridicate. Se canulează la unul din membrele posterioare vena safenă externă, sau vena marginală a urechii, şi se injectează pe canulă heparină 150 u/kg pentru a preveni coagularea. Cu ajutorul aparatului de perfuzie se administrează Flaxedil cu viteză de 0,6 ml/minut. Se observă că după 3-4 minute se produce căderea urechilor urmată în scurt timp şi de căderea capului. Se întrerupe imediat perfuzia şi se injectează Miostin 1 ml/kg din soluţia 1/4.000. Se observă revenirea la normal a poziţiei capului şi urechilor.

Exp.3. Acţiunea decametoniului pe preparatul sciatic-gastrocnemian

De la o broască spinalizată se recoltează două preparate sciatic-gastrocnemian. In două sticle de ceasornic se pune soluţie Ringer, în una adăugîndu-se şi 4-5 picături din soluţie de decametoniu. Se plasează preparatele de aşa manieră, încît într-un caz muşchiul să fie plasat în soluţia de decametoniu şi nervul respectiv în ser fiziologic iar al doilea invers. După 30 de minute se scot preparatele, se tamponează pe hîrtie de filtru şi se excită cu un curent electric de 2-4 volţi, fiecare nerv şi muşchi. Se observă că în cazul muşchiului plasat în soluţia cu decametoniu nu apare răspuns contractil dacă se excită sciaticul respectiv din cauza blocării receptorilor plăcii motorii respective de către substanţa curarizantă.

In toate celelalte situaţii contracţia este posibilă deoarece, după cum se ştie, substanţele curarizante nu afectează transmiterea impulsului prin nerv sau excitabilitatea directă a fibrei musculare.

B. MIORELAXANTE CENTRALE

Exp.1. Demonstrarea acţiunii miorelaxante a clorpromazinei şi Midocalmului

Conform tehnicii Julou-Courvoisier descrisă la cap.Neuroleptice şi tranchilizante, se procedează la testarea unor şoareci. După aprecierea performanţelor normale se injectează clorpromazină 30 mg/kg (sau se administrează p.o.), şi se observă după instalarea acţiunii că şoarecii nu mai realizează performanţa agăţării pe sîrmă cu labele posterioare în timpul normal de 5 secunde. Rezultate asemănătoare se observă şi după administrare în doză de 10 mg/kg, i.p., la şoareci, de Midocalm.

IX. MEDICAMENTE CARE INFLUENTEAZA SENSIBILITATEA DUREROASA

A. ANESTEZICE LOCALE

In această categorie sînt cuprinse substanţe, care în anumite concentraţii, suprimă - în aplicaţii locale - sensibilitatea la durere, alte sensibilităţi fiind mai mult sau mai puţin păstrate. Acţiunea acestor substanţe este reversibilă, funcţia nervoasă restabilindu-se fără lezarea celulelor sau fibrelor nervoase.

Exp.1. Acţiunea anestezică locală pe cornee (testul Regnier)

Se tund genele la ambii ochi a unui iepure pentru a împiedica apariţia unui răspuns fals. Se încearcă reflexul de clipire atingînd corneea cu un fragment de vată filiform. Se picură 1-2 picături de soluţie de cocaină 1 % în sacul conjunctival la un ochi.Se încearcă reflexul de clipire la fiecare 1-2 minute pînă cînd acesta dispare. Se notează timpul dispariţiei. După testări repetate la fiecare 5 minute, se observă persistenţa anesteziei iar dacă se urmăreşte diametrul pupilar, se observă că, în condiţii de iluminare egală, pupila ochiului în care s-a picurat cocaină prezintă şi midriază.

In paralel, se urmăreşte la un alt iepure, prin aceeaşi metodă, acţiunea procainei şi se compară rezultatele cu cele obţinute la cocaină. Se observă că efectul anestezic local al cocainei apare mai repede şi durează mai mult decît al procainei. Observîndu-se acţiunea asupra circulaţiei din vasele conjunctivale se observă că procaina determină vasodilataţie iar cocaina vasoconstrictie.

Exp.2. Acţiunea anesteziceler locale pe tegumentul de broască

Se decapitează o broască, se suspendă cu mandibula de un stativ şi se determină durata reflexului de retragere a labei din soluţia de acid sulfuric 5 %o. Se spală laba excitată în mod repetat cu apă şi se scufundă pentru 5-10 minute în soluţia de cocaină 5 %. Din 5 în 5 minute se testează reflexul de retragere a labei din acid sulfuric observîndu-se instalarea anesteziei pe porţiunea de tegument asupra căreia a acţionat cocaina.

Experienţa se poate face în paralel şi cu soluţie de procaină pentru a demonstra acţiunea anestezică locală de suprafaţă mai slabă a procainei faţă de cocaină.

Exp.3. Demonstrarea acţiunii diferenţiate a anesteziceler locale asupra fibrelor senzitive şi motorii

După decerebrarea unei broaşte, aceasta se fixează pe planşetă în decubit ventral. Se evidenţiază sciaticul la una din labe şi se aplică în porţiunea mijlocie un inel de vată îmbibat în soluţie de procaină. Se excită imediat după aceea cu un curent slab (de la un stimulator electric) nervul deasupra şi dedesubtul inelului procainizat. Se observă că la ambele excitaţii, se răspunde prin contracţii generalizate, inclusiv contracţia muşchiului gastrocnemian de aceeaşi parte. După 5-10 minute de acţiune a procainei 5 % se repetă excitarea. După excitarea părţii distale a nervului sciatic, se observă că nu se mai produce contracţie generalizată, ci numai contracţia gastrocnemianului de la laba excitată. Excitînd porţiunea proximală a sciaticului, observăm că apar contracţii generalizate inclusiv cea a gastrocnemianului labei excitate. Dacă aceste excitaţii se repetă după 30 de minute, se observă că, distal inelului de procaină, se obţine acelaşi răspuns în timp ce, proximal, răspunsul este modificat şi anume, excitaţia nu mai determină contracţia gastrocnemianului labei excitate.

Experienţa demonstrează că, în prima fază stimulul nervos senzitiv este întrerupt în timp ce stimulul nervos motor trece prin zona de aplicare a anesteziculuí. Ulterior, ambele transmiteri, senzitivă şi motorie, sînt abolite.

Exp.4. Acţiunea generală toxică a cocainei

Se injectează în sacul limfatic dorsal al unei broaşte 0,5 ml soluţie de cocaină 5 % şi se urmăreşte instalarea acţiunii. Se observă, după cîteva minute, apariţia unei stări de agitaţie, intensificarea respiraţiei şi convulsii tonico-clonice.

Acţiunea centrală toxică este un factor care contraindică administrarea parenterală a cocainei limitîndu-i întrebuinţarea la anestezia superficială a mucoaselor.

Scanned with OKEN Scanner

B. ANALGETICE-ANTIPIRETICE-ANTIINFLAMATORII

Sînt substanţe care suprimă durerile (provenite în special de la nivelul articulaţiilor, tendoanelor, muşchilor şi mai puţin durerile viscerale), scad temperatura corpului (numai acea crescută în mod patologic nu şi cea normală) şi reduc fenomenele inflamatorii (acţiune antireumatismală).

O clasificare a medicamentelor din această grupă se poate face după structura chimică:

- derivaţi ai acidului salicilic (salicilat de sodiu, acid acetilsalicilic, etc);
- derivaţi de aniliná (acetaminofen);
- derivaţi de pirazol (aminofenazona, noramidopirina, fenilbutazona, etc);
- derivaţi de indol (indometacin);
- derivaţi arilacetici (ibuprofen, ketoprofen, diclofenac);
- derivaţi din grupa fenamaţilor (acidul flufenamic, acidul niflumic, etc).

Exp.1. Acţiunea analgetică a acidului acetilsalicilic şi a aminofenazonei

Se foloseşte tehnica mecanalgezică a lui Haffner, modificată de Bianchi şi Franceschini. Se provoacă durere prin compresiune la baza cozii, la şoareci, cu ajutorul unei pense mici arteriale, învelită în cauciuc (pentru a nu leza tegumentul). Se consideră că un animal reacţionează normal dacă în cel mult 30 secunde de la aplicarea pensei, muşcă pensa şi încearcă să o îndepărteze cu labele.

Experienţa se efectuează pe trei şoareci. Se testează sensibilitatea fiecărui animal de două ori, la interval de 30 minute şi apoi se administrează la un şoarece acid acetilsalicilic, iar la altul aminofenazonă, cîte 100 mg/kg p.o.; al treilea şoarece serveşte ca martor. Se testează din nou sensibilitatea la fiecare 15 minute după administrarea substanţelor. Lipsa reacţiei timp de 30 secunde arată un efect analgezic. In experienţa descrisă se va ob-

serva un efect analgezic evident la ambele substanţe, dar mai accentuat la aminofenazonă.

Exp.2. Acţiunea antipiretică a aminofenazonei

Experienţa se efectuează pe iepure. Animalul este introdus în cutia de contenţie. Se aplică un termoelement pe urechea iepurelui (fixat cu leucoplast), iar un altul se introduce în rect. Se măsoară de 2-3 ori, la interval de 3 minute, atît temperatura cutanată cît şi cea rectală (internă). Se injectează apoi soluţie de nucleinat de sodiu 1,5 %, 1 ml/kg în vena marginală a urechii. După aproximativ 30 minute se obţine o creştere a temperaturii interne cu 1-2 grade şi o scădere a temperaturii cutanate. In continuare, se administrează aminofenazonă 20 mg/kg i.v. Treptat, temperatura internă scade, dar nu sub normal, datorită restabilirii activităţii centrului termoreglator, iar cea cutanată creşte prin intensificarea proceselor de termoliză.

Exp.3. Acţiunea antiinflamatoare a fenilbutazonei

Experienţa se efectuează pe şobolani după tehnica Randall-Selitto. La doi şobolani se măsoară circumferinţa labelor la rădăcina degetelor. La unul din şobolani se administrează fenilbutazonă 10 mg/kg p.o. şi apoi la acesta şi la al doilea, care va servi de martor, se provocă o inflamaţie prin injectarea pe faţa plantară a labei posterioare drepte a unei cantităţi de 0,1 ml suspensie de drojdie de bere 20 %.

După aproximativ o oră se măsoară din nou circumferinţa labelor. Se va constata că la şobolanul martor edemul inflamator este foarte mare şi dureros (animalul ţipă la încercarea de a măsura laba). Şobolanul care a fost tratat cu substanţa antiinflamatoare prezintă un edem al labei mult mai redus şi reacţionează mai slab la manevra de măsurare a edemului.

Această experienţă justifică întrebuinţarea fenilbutazonei şi a celorlalte medicamente din acest grup în reumatismul poliarticular acut şi cronic.

Exp.4. Acţiunea ulcerigenă a fenilbutazonei

Se folosesc doi şobolani care au fost trataţi, zilnic, timp de trei zile: unul martor cu ser fiziologic 0,2 ml i.p., iar altul cu fenilbutazonă 70-100 mg/kg i.p. In ziua lucrării practice animalele sînt sacrificate. Se scoate stomacul, se secţionează de-a lungul marii curburi şi se fixează cu bolduri pe o planşetă. Se examinează mucoasa gastrică cu lupa. Se va observa că în timp ce martorul nu prezintă nimic deosebit, şobolanul tratat cu fenilbutazonă prezintă un stomac congestionat şi cu numeroase ulceraţii.

Această experienţă dovedeşte acţiunea secundară nedorită (adversă) a fenilbutazonei la nivel gastric şi contraindicaţia sa la bolnavii taraţi digestiv.

Scanned with OKEN Scanner

C. ANALGETICE-NARCOTICE

Sînt substanţe care diminuă sau suprimă durerea, acţionînd la nivelul sistemului nervos central, prin creşterea pragului de percepţie a durerii şi de asemenea prin atenuarea componentei psihoafective (frica, starea de tensiune). Au efect sedativ, hipnotic sau narcotic, mai mult sau mai puţin accentuat; majoritatea au efect euforizant şi pot dezvolta toleranţă şi dependenţă.

Analgeticele-narcotice se clasifică în următoarele grupe:

- naturale (morfina, codeina, etc);
- semisintetice (dionina, hidromorfona, etc);
- sintetice (petidina, metadona, pentazocina, etc).

In cadrul acestui capitol sînt prezentaţi şi antagonistii analgeticelor-narcotice, cum sînt: nalorfina, naloxona, ciclazocina, etc.

Efectele substanţelor cu acţiune analgetică-narcotică sînt de fapt rezultanta acţiunilor centrale şi periferice, excitante şi deprimante, cu predominarea acestora din urmă.

Experienţele ce urmează dovedesc cîteva din efectele principale şi secundare ale analgeticelor-narcotice şi a antagoniştilor acestora.

Exp.1. Acţiunea analgetică a morfinei, codeinei şi petidinei (Mialgin)

Această acţiune se poate demonstra prin diferite metode: mecanoalgezică, termoalgezică, chimică.

a.- Metoda termoalgezică (metoda lui Eddy şi Leimbach). Se folosesc şoareci sau şobolani care sînt menţinuţi pe o placă încălzită la $50^0C \pm 0,5^0C$, cu ajutorul unei pîlnii sau cilindru de sticlă cu diametrul de 20 cm şi înălţimea de 23 cm. Animalele sînt considerate că au o reactivitate normală dacă în interval de 45 secunde îşi linge una din labele posterioare.

Experienţa se efectuează pe 4 şoareci. Se testează fiecare animal, de două ori la interval de 30 minute, apoi se injectează la primul morfină 20 mg/kg s.c., la al doilea codeină 20 mg/kg s.c.,

la al treilea petidină 100 mg/kg s.c., iar la al patrulea ser fiziologic 0,5 ml s.c. Se repetă apoi testările la fiecare 15 minute, cît timp durează acţiunea analgetică. Se va constata că timpul de reacţie la cele trei animale tratate este mult alungit (variind cu substanţa) în comparaţie atît cu propriul lor răspuns înainte de injectare, cît şi cu martorul care a primit ser fiziologic. Efectul este foarte puternic la morfină, ceva mai slab la petidină şi foarte slab la codeină. Aprecierea intensităţii acţiunii analgetice se poate face fie procentual, fie cuantal. De exemplu, în aprecierea cuantală se consideră un efect analgetic bun cînd timpul mediu de reacţie (TMR) a animalelor tratate este cel puţin dublu faţă de TMR martor: In aprecierea procentuală se poate folosi următoarea formulă:

$$\frac{\text{TMR tratați - TMR martori}}{\text{90 - TMR martori}} \times 100$$

(90 reprezintă timpul maxim în secunde cît poate fi menţinut un animal pe placa încălzită).

Acest test este caracteristic în special analgeticelor cu mecanism de acţiune central.

b.- Metoda mecanoalgezică (tehnica Green, Young şi Godfrey modificată). Experienţa se efectuează pe patru şobolani. Se întrebuinţează un dispozitiv alcătuit dintr-o seringă, cu pistonul bine etanşat, pusă în legătură cu un tensiometru. Se aşează coada şobolanului, care este plasat într-un tub de contenţie, între pistonul seringii (fixată în poziţie verticală) şi un plan dur. Portiunea de mijloc a cozii este cea mai sensibilă. Cu acest dispozitiv se exercită o presiune asupra cozii şobolanului, pînă animalul scoate un tipăt de durere. In acel moment se notează valoarea presiunii indicată de manometrul aparatului. Se testează astfel fiecare animal, de două ori la interval de 15 minute şi apoi se injectează cu aceleaşi substanţe ca la experienţa 1 a. După 15 minute de la administrarea analgeticelor se repetă testarea. Se va constata că, în raport cu martorul, animalele tratate suportă presiuni mult mai mari asupra cozii, ordinea fiind ca şi la testul termoalgezic.

c.- Metoda chimică. Experienţa se execută pe şoareci. Se aleg 4 animale de aceeaşi greutate şi se injectează după acelaşi proto-

cel ca la experienţa anterioară. După 30 minute de la administrarea analgeticelor, se aplică fiecărui animal un stimul chimic. Se foloseşte soluţie de acid acetic 3 %, din care se injectează cîte 0,1 ml/10 g şoarece, i.p. Din minutul 3 de la injectarea stimulului chimic şi pînă în minutul 8 (deci pe o durată de 5 minute) se numără întinderile sau torsionările fiecărui animal (manifestarea reacţiei animalului la durerea produsă de acidul acetic). Se va constata că în timp ce martorul prezintă o sensibilitate mare faţă de excitanţi (20-30 contracturi în 5 minute), şoarecii pretrataţi cu substanţele analgetice manifestă o slabă reactivitate (3-10 contracturi).

Prin aceste experienţe s-a demonstrat utilitatea terapeutică a morfinei şi petidinei ca analgetice, în timp ce codeina are alte indicaţii.

Exp.2. Acţiunea antitusivă a codeinei

Experienţa se efectuează pe cobai. La doi cobai, de greutate egală, se provoacă accese de tuse prin menţinerea acestora într-o cameră de aerosoli, în care se pulverizează o soluţie de acid citric 20 %. Se fac cîte două expuneri pentru fiecare animal, pentru determinarea sensibilităţii, notîndu-se perioada de latenţă şi numărul acceselor de tuse, pe o durată de 5 minute. Se injectează apoi la un cobai codeină fosforică 20 mg/kg i.p., iar celălalt rămîne martor. După 15-20 minute de la administrarea codeinei, animalele se supun din nou la aerosoli cu acid citric. Se va constata că în timp ce martorul manifestă aceleaşi tulburări ca la primele testări, cobaiul tratat cu codeină prezintă numai cîteva accese de tuse.

Experienţa demonstrează acţiunea antitusivă a codeinei care se realizează prin deprimarea centrului tusei.

Exp.3. Acţiunea deprimantă respiratorie a morfinei şi antagonizarea efectului cu nalorfină

Experienţa se efectuează pe iepure. Animalul este fixat pe o masă de contenţie, în decubit dorsal. Prin intermediul unui pneumograf, se înregistrează mişcările respiratorii pe un kimograf. După înscrierea mişcărilor respiratorii normale, se injectează morfină

clorhidrică 25 mg/kg s.c. După 15-20 minute se constată adormirea animalului şi scăderea amplitudinii şi frecvenţei mişcărilor respiratorii datorită acţiunii deprimante a morfinei asupra centrului respirator. Se injectează apoi nalorfină 0,5 - 1 mg/kg i.v. Treptat, mişcările respiratorii cresc în amplitudine şi frecvenţă şi animalul se trezeşte. Prin această experienţă se dovedeşte efectul nedorit al morfinei, de deprimare a respiraţiei, chiar la doze terapeutice şi antagonizarea acestuia cu nalorfină.

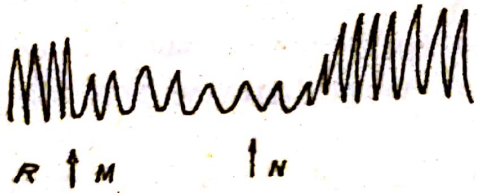


Fig.35. R. = respiraţia normală
M. = morfină clorhidrică 25 mg/kg s.c.
N. = nalorfină 1 mg/kg i.v.

Exp.4. Acţiunea excitantă asupra măduvei spinării a morfinei şi codeinei

Experienţa se execută pe şoareci. Trei animale sînt plasate separat în cîte un borcan de sticlă. Se urmăreşte comportamentul şi poziţia cozii. Se injectează apoi la un şoarece morfină clorhidrică 20 mg/kg s.c., la altul codeină fosforică în aceeaşi doză, iar ultimul rămîne martor alb. După 10-15 minute, şoarecii trataţi intră într-o starea de agitaţie ce se accentuează progresiv, aleargă continuu pe lîngă pereţii borcanelor, iar coada prezintă o poziţie caracteristică, fiind ridicată vertical sau chiar înclinată spre spate. Aceste modificări constituie fenomenul lui Straub şi sînt datorită acţiunii excitante a morfinei şi codeinei asupra centrilor medulari (neuroni motori), avînd drept consecinţă creşterea tonusului muşchilor ridicători ai cozii.

X. ANESTEZICE GENERALE (NARCOTICE)

Sînt substanţe deprimante ale sistemului nervos central, utilizate în vederea intervenţiei chirurgicale. Aceste substanţe produc abolirea conştiinţei, pierderea sensibilităţii dureroase, inhibiţia reflexelor medulare, relaxarea musculaturii striate. Modificările apar ca urmare a acţiunii narcoticului asupra diverselor etaje ale SNC şi se exercită descendent ,progresiv, începînd cu cortexul, zonele subcorticale, sare la măduva spinării şi numai la doze toxice deprimă şi bulbul.

Urmărind ordinea în care se produc diversele fenomene sub influenţa unui narcotic (ex. narcoza cu eter), se disting următoarele faze :

- I = faza de analgezie care durează de la administrarea anesteziculuí pînă la pierderea cunoştinţei; în această fază se instalează o analgezie destul de profundă care permite intervenţii chirurgicale ce nu necesită relaxare musculară;

- II= faza de delir sau de excitaţie, în care pacientul este inconştient, se manifestă mai mult sau mai puţin zgomotos, după substanţă; reflexele sînt exagerate, tonusul muşchilor scheletici este crescut, funcţiile respiratorie şi cardiovasculară sînt perturbate, apare o midriază activă; în această fază nu sînt permise intervenţiile chirurgicale.

Aceste două faze alcătuiesc aşa numita perioadă de inducţie.

- III = faza de anestezie chirurgicală ,în care sînt permise intervenţiile chirurgicale,se desfăşoară în patru planuri care se diferenţiază prin urmărirea respiraţiei, a reflexelor, a mişcării globilor oculari, a relaxării musculaturii striate;

- IV = faza toxică ce se instalează dacă anesteziculgeneral acţionează în continuare,cu producerea paraliziei centrilor bulbari (oprirea respiraţiei şi cordului).

Dacă se îndepărtează narcoticul la sfîrşitul fazei a III-a, urmează faza de trezire în care treptat se restabilesc toate funcţiile în ordinea inversă atingerii acestora.

Pe lîngă acţiunea generală, resorbtivă,unele narcotice mai exercită şi o acţiune pe cale reflexă şi o acţiune locală asupra

zonei de aplicare (piele, mucoasă).

Narcoticele se clasifică în două grupe importante:

- narcotice inhalatorii : - lichide volatile (eterul, halotanul, metoxifluranul, tricloretilenul);
- gazoase (protoxidul de azot, ciclopropanul);
- narcotice intravenoase : - barbiturice (hexobarbital, tiopental, ticbutabarbital);
- nebarbiturice (propanidid - Epontol, ketamin - Ketalar).

Neuroleptanalgezia este o metodă de deprimare a SNC prin asocierea unui neuroleptic (droperidol) cu un analgetic puternic (fentanil); substanţele se administrează intravenos sau intramuscular. Ca urmare se obţine o liniştire psihomotorie accentuată, analgezie profundă şi deprimarea parţială a cunoştinţei.

Această metodă se utilizează ca mijloc anestezic în intervenţii chirurgicale diverse.

Medicaţia preanestezică constă în pregătirea medicamentoasă a bolnavului, înainte de administrarea anesteziei generale, în scopul instituirii unei narcoze mai bune şi cu efecte nedorite minime. Prin această medicatie se obţine:

- calmarea bolnavului (hipnotice, tranchilizante);
- inducţie rapidă si plăcută;
- reducerea cantităţii de anestezic general;
- relaxare musculară bună (mierelaxante centrale);
- analgezie profundă (analgetice-narcotice);
- reducerea manifestărilor de hiperexcitabilitate vagală ca: hipersecreţie salivară, bronşică, vărsături, bradicardie (parasimpatolitice).

Exp.1. Acţiunea generală a narcoticelor lichide volatile

Experienţa se poate efectua pe diverse specii de animale (broaste, şoareci, şobolani, cobai, iepuri). Se iau patru şoareci, de aceeaşi greutate şi se plasează sub cîte un clopot sau borcan de sticlă, de capacitate egală. Se urmăreşte comportamentul, respiraţia, reflexele, apoi se introduce, în acelaşi timp, sub fiecare clopot cîte un tampon de vată îmbibat în 5 ml de lichid anestezic (eter, halotan, metoxifluran, tricloretilen).

Se va urmări succesiunea fazelor anesteziei, la fiecare din substanţele administrate, notîndu-se diferenţele ce apar.

Animalul narcotizat cu eter prezintă o perioadă de inducţie manifestă, de aproximativ 10-15 minute, cu stare de agitaţie, hipermotilitate, mişcările la început coordonate devin tot mai dezordonate, apar tulburări de echilibru. Instalarea fazei de anestezie propriu-zisă este marcată de apariţia unui somn profund, dispariţia reflexelor şi relaxare musculară. Dacă se lasă în continuare în atmosfera de eter, apare dispnee, respiraţia devine din ce în ce mai superficială, se observă cianoză la nivelul botului, urechilor şi cozii, marcînd fenomene de asfixie care duc la moarte. Dacă şoarecele este scos din atmosfera cu eter imediat după ce s-a instalat faza de anestezie chirurgicală, treptat îşi revine la normal, pe măsura eliminării narcoticului din organism. Pentru a urmări concomitent faza toxică şi faza de trezire, se pot lua în experiment două animale sub acelaşi clopot.

Soarecele narcotizat cu halotan prezintă o fază de excitaţie asemănătoare celei produsă de eter, dar ceva mai scurtă, iar relaxarea musculară nu este atît de intensă.

Animalul narcotizat cu metoxiflüran se comportă asemănător celui ce a inhalat halotan dar rezoluţia musculară este mai bună.

Animalul narcotizat cu tricloretilen prezintă o perioadă de inducţie foarte scurtă, 2-3 minute, reflexele sînt prezente, tonusul muscular se menţine, iar trezirea este foarte rapidă după scoaterea de sub influenţa narcoticului.

Aceste caracteristici determină alegerea fiecărui anestezic în funcţie de intervenţia chirurgicală: eterul este indicat în in-

terventii laborioase şi de lungă durată, halotanul în intervenţii scurte şi care nu necesită o relaxare musculară profundă, metoxifluranul este util în intervenţii de scurtă durată dar care necesită o relaxare musculară bună(în prezent toate aceste anestezice din grupa lichidelor volatile nu se folosesc singure, ci în mod curent se administrează asociate cu un anestezic inhalator gazos, cum este protoxidul de azot).

Exp.2. Acţiunea narcoticelor pe cale intravenoasă

La un şoarece se injectează hexobarbital 80 mg/kg i.v. sau i.p., iar la altul propanidid (Epontol) 40 mg/kg i.v. sau i.p. Se va observa că după injectarea intravenoasă ambele animale adorm imediat, iar după administrarea intraperitoneală adorm la 2-3 minute, prezentînd uşoară stare de excitaţie de foarte scurtă durată, după care intră într-un somn profund. Narcoza este de foarte scurtă durată (10-15 minute), iar la trezire prezintă de asemenea o scurtă stare de excitaţie. Datorită fazei chirurgicale atît de scurte sînt utile în intervenţii mici, iar datorită faptului că perioada de inducţie practic lipseşte, se folosesc în inducţia anesteziei, continuîndu-se apoi cu un anestezic inhalator.

Exp.3. Acţiunea reflexă a narcoticelor volatile

Experienţa se execută pe iepure. Animalul este fixat în decubit dorsal pe o măsuţă de contenţie; după ce se linişteşte, se înscrie respiraţia pe un kimograf cu ajutorul unui pneumograf şi a unei tobiţe Marey.

Dacă pe botul animalului se aplică cu ajutorul unui tampon de vată (sau a unei măşti), unul din narcoticele volatile (eter, halotan), după un prim inspir, se înregistrează o apnee de scurtă durată, care dispare prin îndepărtarea tamponului cu narcotic.

In continuare, se anesteziază mucoasa nazală badijonîndu-se botul animalului şi introducîndu-se în narine tampoane de vată îmbibate în soluţie de cocaină 10 %, care se îndepărtează după 5 minute. Ulterior, se administrează din nou narcoticul volatil şi se

constată că apneea nu mai apare (deoarece iepurele este un animal fricos şi poate reacţiona prin apnee la diverşi excitanţi externi, se recomandă să se păstreze liniştе şi să nu se atingă animalul).

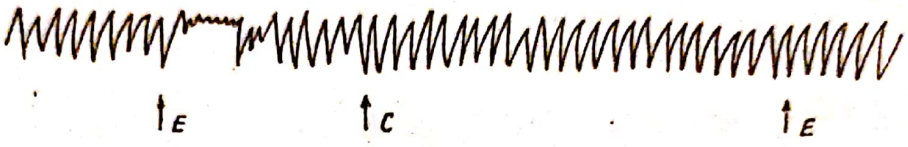


Fig.36. R. = respiraţia normală
E. = eter
C. = cocaină sol. 10 %

Experienţa dovedeşte că narcoticele inhalatorii exercită şi o acţiune reflexă, la doze foarte mici care n-au ajuns în contact direct cu centrii nervoşi.

Din punct de vedere practic, apariţia efectelor produse pe cale reflexă impun îndepărtarea anesteziculuі şi reluarea anesteziei după dispariţia tulburărilor. Dacă nu se îndepărtează narcoticul, respiraţia este reluată după un timp (prin stimularea intensă a centrilor bulbari datorită acumulării de CO_2), cu amplitudine şi frecvenţă mare, compensatorie, permiţînd inhalarea unei cantităţi mari de narcotic ce poate antrena efecte toxice, de data aceasta printr-o acţiune directă asupra sistemului nervos central.

Exp.4. Afinitatea narcoticelor volatile faţă de substanţele grase

Se plasează doi şoareci sub cîte un clopot de sticlă cu capacitate de 4 litri. Sub unul din clopote se găseşte pe un suport un capac de cutie Petri cu o cantitate de 20 ml ulei vegetal. Sub ambele clopote se introduce simultan cîte un tampon de vată îmbibat în cîte 4 ml eter.

Se observă că şoarecele de sub clopotul în care lipseşte uleiul adoarme primul, parcurgînd toate fazele narcozei, în timp ce al doilea şoarece adoarme mult mai tîrziu. Prezenţa uleiului sub clopot

face ca o parte din narcotic să se fixeze pe acesta, astfel că, anestezicul rămîne în concentraţie mai mică, fapt care face ca narcoza să se instaleze cu întîrziere.

Narcoticele volatile prezintă o afinitate marcată faţă de substanţele grase (în organismul animal faţă de ţesutul nervos şi adipos).

Exp.5. Demonstrarea acţiunii locale a narcoticelor

a. Pe om. Se aplică pe pielea antebraţului două tampoane de vată, unul îmbibat cu eter şi altul cu clorură de etil. Se va constata o senzaţie de rece, datorită evaporării rapide a substanţelor, fiind mai intensă la clorura de etil.

Dacă se menţin tampoanele cu narcotice un timp mai prelungit, la locul aplicării, se produce o iritaţie (hiperemie si senzaţie de înţepătură) fenomen secundar nedorit ce apare la nivelul mucoasei respiratorii în timpul anesteziei cu eter şi la nivelul pielii după clorura de etil.

b. Pe animal. Se proiectează un jet de clorură de etil, un timp mai îndelungat, pe membrana interdigitală a labei posterioare la o broască. Se va produce îngheţarea ţesuturilor, acestea devenind casante.

Exp.6. Acţiunea comparativă a eterului şi halotanului asupra activităţii cardiace

a. Pe cord de broască izolat după tehnica Straub. Izolarea cordului se face în felul următor: se spinalizează broasca, se fixează pe o planşetă în decubit dorsal, se secţionează tegumentele şi plastronul sterno-costal printr-o incizie în formă de V cu deschiderea în sus, se deschide pericardul, se eliberează cordul şi ramurile aortei şi se secţionează frîul cordului. Unul din ramurile aortei se ligaturează.

Se trece un fir de aţă între ramurile aortei şi sinusul venos şi apoi se răstoarnă cordul. Se face, cît mai jos, o butonieră în sinusul venos, în care se introduce o canulă de sticlă plină cu soluţie Ringer şi se fixează, legînd strîns sinusul pe canulă. Se secţionează ambele ramuri ale aortei, sinusul şi restul ţesuturilor,

detaşîndu-se cordul care rămîne fixat la canula ce se ataşează la un aparat de perfuzie.

Contracţiile cardiace se înscriu cu ajutorul unui cardiograf la care este prins vîrful cordului. Perfuzia se face cu soluţie Ringer dintr-un vas cu tub lateral, aşezat la o înălţime de aproximativ 70 cm, scurgerea lichidului fiind reglată cu o clemă Moor.

Se perfuzează cordul cu soluţia Ringer înscriindu-se contracţiile normale, după care perfuzia este continuată cu soluţie de eter în Ringer 0,12 ml %, în timpul căreia apar modificări minime ale amplitudinii şi frecvenţei cardiace sau nu se produce nici o modificare.

Se spală apoi cordul cu soluţie Ringer pentru îndepărtarea eterului şi restabilirea activităţii normale a acestuia, după care se perfuzează soluţie de halotan în Ringer, în aceeaşi concentraţie. Se observă de această dată, că atît ritmul cît şi amplitudinea contracţiilor cardiace scad evident ajungînd pînă la oprirea inimii în diastolă (dacă perfuzia este prelungită).

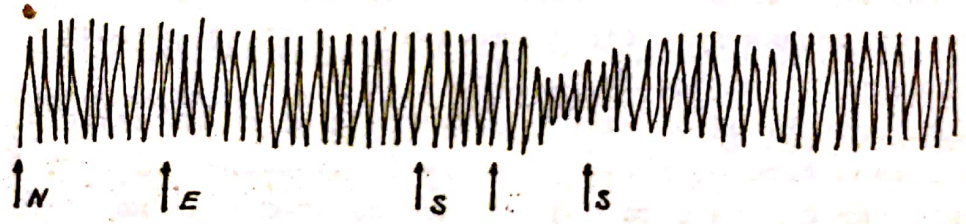


Fig.37. N. = contracţii cardiace normale
E. = eter sol.0,12 %
S. = spălare cu sol.Ringer
H. = halotan sol.0,12 %

Din această experienţă reiese că halotanul are o acţiune deprimantă asupra funcţiilor cardiace. Ca urmare, utilizarea lui pentru anestezia generală a bolnavilor cardiaci este contraindicată.

b. <u>Pe iepure</u>. Animalul este fixat pe masa de contenţie şi se anesteziază cu eter, folosind o compresă sau un cornet de carton în interiorul căruia se plasează un tampon de vată îmbibat în eter.

Se urmăreşte activitatea cardiacă la un cardioscop. Se va observa că în faza de anestezie chirurgicală, munca inimii este puţin modificată. Se îndepărtează apoi eterul şi se aşteaptă trezirea completă a animalului. In continuare, se administrează prin aceeaşi tehnică halotan. Se va observa că la doza anestezică substanţa produce o deprimare a activităţii cardiace fapt ce impune alegerea cu atenţie a anesteziculuí în funcţie atît de importanţa intervenţiei chirurgicale, cît şi în funcţie de bolnav.

Exp.7. Potenţarea narcoticelor volatile prin hipnotice şi tranchilizante

Pentru această experienţă se folosesc trei şoareci de greutate egală, care se plasează sub cîte un clopot de sticlă de aceeaşi capacitate. La un şoarece se administrează fenobarbital 30 mg/kg s.c., la altul clordiazepoxid 1 mg/kg p.o., iar al treilea rămîne ca martor.

După 15 minute se introduce sub clopote cîte un tampon de vată îmbibat cu 5 ml eter. Animalele sînt urmărite pînă la instalarea narcozei şi scoase apoi din atmosfera cu eter în ordinea adormirii. Se urmăreşte în continuare trezirea.

Se constată că animalele pretratate cu un hipnotic sau un tranchilizant treo printr-o perioadă de inducţie mai scurtă decît martorul, iar durata narcozei produsă de eter este mai prelungită.

Atît scurtarea perioadei de inducţie cît şi prelungirea duratei narcozei, arată că hipnoticele şi tranchilizantele au întărit acţiunea eterului, prelungind durata anesteziei şi suprimînd starea de agitaţie din perioada de inducţie.

Prin această experienţă se demonstrează utilitatea medicaţiei preanestezice.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.8. Producerea neuroleptanalgeziei prin Droperidol asociat cu Fentanil

Se folosesc trei şoareci la care se urmăreşte comportamentul spontan şi se determină capacitatea motorie (testul tracţiunii - Julou-Courvoisier, vezi Neuroleptice şi tranchilizante) şi reactivitatea la un stimul mecanic ce provoacă durere (testul mecanoalgezic, vezi Analgetice-narcotice). Se administrează apoi i.p.,la un şoarece Droperidol 25 mg/kg, la altul Fentanil 0,5 mg/kg, iar la al treilea Droperidol şi Fentanil, în dozele indicate mai sus. După 10-15 minute se va relua testarea. Se va observa că şoarecele tratat cu Droperidol este deprimat, imobil, nu se mai poate agăţa de sîrmă cu o labă posterioară, dar reacţionează la stimulul mecanic; animalul care a primit Fentanil este mobil, prezintă fenomenul Straub, se agaţă de sîrmă şi cu o labă posterioară în timp de 5 secunde, dar nu mai reacţionează la stimulul mecanic; şoarecele care a primit ambele substanţe este foarte deprimat, imobil, nu răspunde la stimulul mecanic (analgezie puternică) şi nu se mai poate menţine agăţat pe sîrmă nici cu labele anterioare (incapacitate motorie).

Experienţa demonstrează eficacitatea administrării asociate a acestor două substanţe în vederea efectuării unei intervenţii chirurgicale cu evitarea fenomenelor nedorite observate în anestezia generală pe cale inhalatorie sau intravenoasă.

Exp.9. Urmărirea unor semne obiective şi subiective în urma aplicării unui anestezic general lichid volatil, la om

Se foloseşte un aparat pentru instituirea anesteziei generale cu circuit semi-închis pentru administrarea lichidelor volatile.

Se umple rezervorul cu eter, se reglează aparatul pentru funcţionare şi se aplică masca pe un voluntar.

Subiectul va acuza, după cîteva minute, o senzaţie de sufocare, de căldură a feţei şi corpului, iar obiectiv se va constata înroşirea feţei, salivaţie, lăcrimare, puls accelerat. Aceste fenomene neplăcute se pot evita prin pregătirea corectă a pacientului cu o medicaţie preanestezică şi administrarea de narcotice asociate.

XI. HIPNOTICE SI SEDATIVE

Hipnoticele (somniferele) sînt substanţe deprimante ale sistemului nervos central care la doza terapeutică produc un somn apropiat de cel fiziologic. La doze mai mici decît cea hipnotică au un efect sedativ, iar la doze mari produc narcoză. Potenţează alte deprimante ale sistemului nervos central (narcotice, analgetice); unele hipnotice au şi acţiune anticonvulsivantă. Se clasifică în :

- hipnotice barbiturice (fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, hexobarbital, etc);
- hipnotice nebarbiturice :
  - aldehide (cloralhidrat, triclofos - Hipnogal);
  - ureide aciclice (bromizoval - Bromoval);
  - benzodiazepine (nitrazepam, flurazepam);
  - piperidindione (glutetimida);
  - chinazolone (metaqualona);
  - alcooli (etclorvinol, metilpentinol);

Sedativele produc numai o liniştire psihomotorie. In doze mai mari, unele pot acţiona si ca hipnotice si anticonvulsivante. Datorită numeroaselor efecte secundare nedorite, astăzi sînt din ce în ce mai puţin indicate.

Ca substanţe cu acţiune sedativă se folosesc :

- bromurile (de sodiu, potasiu, stronţiu, calciu);
- sulfatul de magneziu - administrat parenteral;
- droguri vegetale sub formă de extracte - valeriana officinalis;
- substanţe cu alte acţiuni principale: hipnotice în doză mică, tranchilizante, parasimpatolitice - scopolamina.

Exp.1. Acţiunea hipnotică a cîtorva medicamente somnifere

Experienţa se efectuează pe şoareci. La cîte un animal se injectează una din următoarele substanţe: fenobarbital 50 mg/kg i.p., cloralhidrat 100 mg/kg i.p., triclofos 100 mg/kg i.p. şi nitrazepam 5 mg/kg i.p.

După administrarea substanţelor, animalele devin mai liniştite, motilitatea scade treptat şi adorm. Se consideră că animalul doarme cînd, fiind aşezat pe o parte îşi păstrează poziţia cel puţin 10 secunde. Primul adoarme şoarecele care a primit triclofos, al doilea cel cu nitrazepam, al treilea cel cu cloralhidrat şi ultimul cel cu fenobarbital. Dacă se aplică un excitant mecanic, animalele reacţionează dar îşi continuă somnul, ceea ce denotă că în somnul hipnotic reflexele şi sensibilitatea sînt păstrate. Trezirea se face în ordinea instalării somnului, fenobarbitalul avînd durata cea mai lungă de acţiune.

Exp.2. Durata diferită de acţiune a cîtorva barbiturice

Se folosesc trei şoareci. La unul se injectează fenobarbital, la altul ciclobarbital şi la ultimul hexobarbital, cîte 50 mg/kg i.p. Se urmăreşte perioada de latenţă şi durata somnului. Momentul trezirii este marcat de reapariţia reflexului de redresare (animalele se întorc în poziţia normală, în cazul în care au fost culcate pe o parte). Rezultatele se pot consemna într-un tabel (Tabel IV).

Se va constata că perioada de latenţă la fenobarbital este de 10-15 minute, la ciclobarbital este de 7-10 minute, iar la hexobarbital de 2-4 minute. Durata somnului de asemenea este diferită : aproximativ 90 minute la fenobarbital, 40-50 minute la ciclobarbital şi 10-15 minute la hexobarbital.

Ca urmare a acestor diferenţe în ce priveşte atît perioada de latenţă cît şi durata somnului şi indicaţiile terapeutice sînt diferite : fenobarbitalul este indicat pentru a menţine somnul, ciclobarbitalul este folosit pentru inducerea somnului, iar hexobarbitalul este folosit ca narcotic intravenos.

T A B E L IV

Compararea particularităţilor somnului hipnotic produs de cîteva barbiturice

Denumirea hipnoticului	Doza şi calea de administrare	Ora Administrării	Ora Apariţiei somnului	Perioada de latenţă	Ora trezirii	Durata somnului
Fenobarbital						
Ciclobarbital						
Hexobarbital						

Exp.3. Acţiunea narcotică a hipnoticelor

Se repetă experienţa Nr.1 dar cu doze mai mari de substanţe: fenobarbital 100 mg/kg i.p., cloralhidrat 200 mg/kg i.p., triclofos 200 mg/kg i.p. şi nitrazepam 10 mg/kg i.p. Se va observa că animalele adorm mult mai repede si mai profund. Sensibilitatea şi reflexele dispar (cu excepţia animalului injectat cu nitrazepam). Se instalează şi o relaxare musculară.

Experienţa demonstrează că la doze foarte mari substanţele din acest grup produc un somn narcotic.

Exp.4. Acţiunea anticonvulsivantă a fenobarbitalului şi nitrazepamului

La un şoarece se injectează fenobarbital 70 mg/kg i.p., iar la altul nitrazepam 4 mg/kg i.p. După 10-15 minute, se administrează la aceştia şi la un martor, pentetrazol 85 mg/kg s.c. Se va constata că în timp ce la martor apar convulsii tonico-cronice într-un interval de 3-7 minute, şoarecii trataţi fac convulsii mai tîrziu şi mai atenuate.

In acelaşi mod se poate experimenta şi cu stricninã (excitant medular), în dozã de 1 mg/kg s.c.

Exp.5. **Potentarea analgeticelor prin hipnotice**

Se foloseste tehnica Haffner, modificată de Bianchi şi Franceschini, descrisă la exp.2, cap.„Analgetice-antipiretice".

La doi şoareci se testează sensibilitatea normală. La un animal se injectează fenobarbital 50 mg/kg i.p. şi apoi, la acesta şi la un martor se administrează aminofenazonă 100 mg/kg p.o. După 15-20 minute se testează din nou reactivitatea. Se constată că ambele animale prezintă un timp de reacţie mult mai prelungit dar, la acel care a primit şi fenobarbital, este mult mai accentuat.

Rezultă că, fenobarbitalul a întărit acţiunea aminofenazonei, fapt ce justifică asocierea acestora în terapeutică (ex.supozitoare cu aminofenazonă şi fenobarbital, preparatul tipizat purtînd numele de Aminofenazonă L).

XII. ANTICONVULSIVANTE

Sînt substanţe capabile să previnâ, să atenueze sau să suprime convulsiile din epilepsii sau de altă natură. Clinic, majoritatea nu influenţează convulsiile de altă cauză. Experimental, previn convulsiile provocate chimic, electric sau acustic.

Se clasifică după structura chimică şi după formele de epilepsie ce le influenţează, în :

- anticonvulsivante eficace asupra majorităţii formelor de crize convulsive, cu excepţia celor de tip „petit mal" :
  - Barbiturice (Fenobarbital)
  - Pirimidinice (Primidona)
  - Hidantoine (Fenitoin, etc)
- anticonvulsivante active în crizele de tip „petit mal" :
  - Succinimide (Etosuximida,etc)
  - Oxazolidindione (Trimetadiona - Trepal, etc)
- alte anticonvulsivante :
  - Diazepam, tranchilizant din grupa benzodiazepinelor, eficace i.v. în status epilepticus şi p.o. în micul rău epileptic şi alte forme la copii;
  - Acetazolamida, sulfamidă inhibitoare a carbanhidrazei, eficace în micul rău epileptic;
  - Carbamazepina, cu indicatii în epilepsia psihomotorie şi marele rău epileptic şi în tulburările psihice care însoţesc frecvent epilepsia.

Exp.1. Acţiunea protectoare a antiepilepticelor faţă de convulsiile provocate cu pentetrazol

Experienţa se efectuează pe şoareci. La cîte un animal se administrează cîte una din substantele: fenobarbital 50 mg/kg i.p., primidonă 200 mg/kg p.o., fenitoin 25 mg/kg p.o. După 30-60 minute,

la şoarecii trataţi şi la un martor se injectează pentetrazol 100 mg/kg s.c., doză convulsivantă şi mortală 100 %.

Se va observa că şoarecele martor, după 5-10 minute, face convulsii puternice tonico-clonice, urmate de moarte. Animalele pretratate cu substanţe anticonvulsivante devin mai neliniştite şi uneori pot prezenta cîteva contracţii clonice. Dacă timp de 30 minute de la injectarea pentetrazolului nu apar convulsii caracteristice tonico-clonice, se consideră că animalul a fost protejat.

Prin această tehnică se pune în evidenţă eficacitatea anticonvulsivanteler în diferite forme de convulsii.

Exp.2. Acţiunea protectoare a fenobarbitalului faţă de convulsiile nicotinice

Se folosesc doi şoareci. Unul este tratat cu fenobarbital 20 mg/kg i.p. şi după o oră ambele animale sînt injectate cu nicotină 430 µg/kg i.v.

Soarecele netratat cu fenobarbital prezintă fenomene de excitaţie centrală traduse prin tremurături şi convulsii, pe cînd animalul protejat rămîne liniştit.

Exp.3. Acţiunea protectoare a fenitoinei şi primidonei faţă de electroşocul maximal, la şoarece

Experienţa se efectuează pe şoareci, cu ajutorul unui aparat pentru electroşoc. Curentul folosit are următoarele caracteristici: curent sinusoidal de 50 perioade pe şoc, cu intensitate 50 mA, aplicat cu electrozi corneeni, timp de 0,2 secunde.

Cu o zi înainte de experienţă se testează animalele pentru lucrare, fiind reţinute numai acelea care au manifestat criză maximală tonico-clonică.

In ziua experienţei, un animal este tratat cu fenitoin 25 mg/kg p.o., altul cu primidonă 50 mg/kg p.o., iar al treilea rămîne martor. După o oră de la administrarea fenitoinei şi 2-3 ore de la primidonă, animalele sînt supuse electroşocului.

Soarecele martor, supus electroşocului, face criza maximală cu aceleaşi caractere ca şi la prima testare, cu următoarele faze :

- o fază tonică cu extensia membrelor posterioare şi opisto-

tonus (12-17 secunde);

- o fază clonică cu mişcări de pedalare ale membrelor (25-30 secunde);
- o fază de stupoare cu clonii ale maxilarelor (10-20 sec.);
- o fază de relaxare musculară (90-120 minute).

Se consideră protecţie anticonvulsivantă absenţa extensiei tonice a labelor posterioare.

Animalele protejate cu fenitoin şi primidonă nu au prezentat criza convulsivă caracteristică, fapt ce demonstrează preprietatea anticonvulsivantă evidentă.

Exp. 4. Protectia dată de fenobarbital faţă de criza convulsivă audiogenă

Pentru această experientă este necesară pregătirea animalelor cu 24 ore înainte de lucrare. Se foloseso şoareci, de preferinţă femele, la care se declanşează criza audiogenă la 70-90 minute după ce au fost sensibilizaţi cu izoniazidă 140 mg/kg s.c. Pentru provocarea crizei convulsive animalele sînt plasate într-un vas metalic cu diametrul de 50 cm şi supuse stimulării sonore, produsă de o sonerie electrică puternică, timp de 45 sec. Şoarecii sensibilizati cu izoniazidă, după 10-20 sec.,încep să fugă dezordonat şi apoi intră în convulsii,caracterizate prin căderea pe o parte,rigiditate, extensie tonică si mişcări clonice. Urmează o stare de epuizare şi catalepsie. Uneori poate surveni moartea.

In ziua experientei, şoarecii care au răspuns pozitiv la criza audiogenă cu 24 ore înainte sînt injectaţi din nou cu aceeaşi doză de izoniazidă,iar după 30 minute unii primesc fenobarbital 30 mg/kg s.c.,restul rămînînd ca martori. La 75-90 minute de la administrarea izoniazidei şoarecii sînt supuşi acţiunii stimulului sonor. Se va observa că şoarecii protejaţi cu fenobarbital nu fac crize convulsive, în timp ce martorii trec prin aceleaşi tulburări, observate cu o zi înainte.

XIII. NEUROLEPTICE ŞI TRANCHILIZANTE

Neuroleptícele sau tranchilizantele majore, sau tranchilizante antipsihotice, produc o liniştire tradusă prin încetinirea activităţii psihice, reducerea anxietăţii, apariţia unei stări de indiferenţă, apatie. Au acţiune antipsihotică (fac să dispară delirul şi halucinaţiile), influenţează complex funcţiile vegetative, scad activitatea motorie. La doze mari produc fenomene extrapiramidale. Se clasifică în :

- alcaloizi din Rauwolfia Serpentina (rezerpina, deserpidina, rescinamina)- astăzi depăşiţi;
- fenotiazine (clorpromazina - Clordelazin, proclorperazina- Emetiral, promazina - Romtiazin, levomepromazina - Nozinan, etc);
- butirofenone (haloperidol, droperidol, etc);
- tioxanteni (clorprotixen, flupentixol, etc);
- dibenzodiazepine (clozapina).

Tranchilizantele (anxiolitice, ataraxice, tranchilizante minore)sînt substanţe capabile să liniştească agitaţia psiho-motorie, să îndepărteze anxietatea, starea de tensiune psihică. Nu produc somn dar favorizează apariţia acestuia prin suprimarea stării de tensiune psihică. Modifică puţin activitatea motorie, iar la doze mai mari au efecte relaxante musculare şi anticonvulsivante. Nu deprimă evident funcţiile fiziologice ale sistemului nervos central. După structura chimică se clasifică în :

- alcooli alifatici (meprobamat, etc);
- derivaţi de difenilmetan (benactizina, hidroxizina, etc);
- benzodiazepine (clordiazepoxid - Napoton, diazepam, oxazepam, medazepam, etc).

Punerea în evidenţă a efectelor neuroleptícelor şi tranchilizanteler este destul de dificilă dată fiind pe de o parte complexitatea acţiunilor ce le exercită, iar pe de alta activitatea nervoasă rudimentară a animalelor de laborator. De aceea este necesară efectuarea unei serii de teste, aşa numita „baterie de teste" care să poată caracteriza o asemenea substanţă. Aceste teste sînt grupate (după Boissier şi colab.) astfel:

- teste de comportament (spontan şi modificat);
- teste de incapacitate motorie;
- teste care pun în evidenţă alte actiuni ca: hipotonizantă, anticonvulsivantă, hipotermizantă, de potenţializare a altor deprimante ale S.N.C., actiunea catatonigenă.

Prin această baterie de teste, completată de alte tehnici de finete, se poate schiţa caracteristicile unui produs (exemplu tabelul de mai jos care permite o diferenţiere între substanţele cu profil predominant neuroleptic sau tranchilizant).

T A B E L V

Testul	Neuroleptice	Tranchilizante
Activitatea motorie	↓	↓ o
Teste de incapacitate motorie	+	±
Acţiunea hipotonizantă	+	+
Acţiunea anticonvulsivantă	o	+
Acţiunea hipotermizantă	+	o
Potenţarea altor deprimante SNC	+	+
Catatonia	+	o
Antipsihotic (la om)	+	o

A. TESTE DE COMPORTAMENT

1). Influenţa asupra comportamentului spontan

Exp.1. Observarea directă a animalelor

Se observă comportamentul normal la trei animale (şoareci sau şobolani). Se notează aspectul general, aspectul părului, respiraţia, mersul, reacţia animalului la diverşi stimuli (tactili, acustici, etc). Unuia i se administrează clorpromazină 5 mg/kg i.p., altuia meprobamat 100 mg/kg p.o. şi celui de al treilea, meprobamat 500 mg/kg p.o. După 30-45 minute, se pot observa diferenţe în comportamentul animalelor. Şoarecele tratat cu meprobamat, doza mică, este puţin sedat, mersul său este ceva mai lent şi cu tendinţa de a rămîne

mai mult timp în aceeaşi poziţie.

Şoarecele care a primit clorpromazină 5 mg/kg este evident sedat, imobil, ţine ochii închişi, este somnolent fără însă a pierde reflexul de postură, se deplasează foarte puţin numai atunci cînd i se aplică o excitaţie mecanică şi nu răspunde la excitanţi acustici. Cel care a primit meprobamat în doză mare prezintă efecte asemănătoare cu cele obţinute la clorpromazină.

Experienţa dovedeşte acţiunea de neurosedaţie a substanţelor neuroleptice şi tranchilizante, fiind mai evidentă la primele.

Exp.2. Acţiunea neuroleptice lor şi tranchilizantelor asupra motilităţii spontane la şoarece

Se înregistrează separat activitatea motorie spontană la doi şoareci, folosind un actograf. Acesta constă dintr-o cutie uşoară (din plastic) suspendată printr-un resort metalic, pusă în legătură cu o peniţă ce înscrie pe un kimograf oscilaţiile determinate de activitatea motorie a animalului. Fiecare animal este lăsat să se adapteze 5 minute înainte de înregistrarea traseului martor, deoarece fiind fricos şi curios, prezintă imediat după plasarea în dispozitiv o activitate motorie mărită.

După acest interval, se înscrie un traseu martor timp de 5 minute. Se injectează apoi la un şoarece clorpromazină 5 mg/kg i.p. (sau rezerpină 1 mg/kg i.p.), iar la celălalt meprobamat 50 mg/kg p.o. Se aşteaptă 30 minute după care se repetă înregistrarea la fiecare şoarece separat.

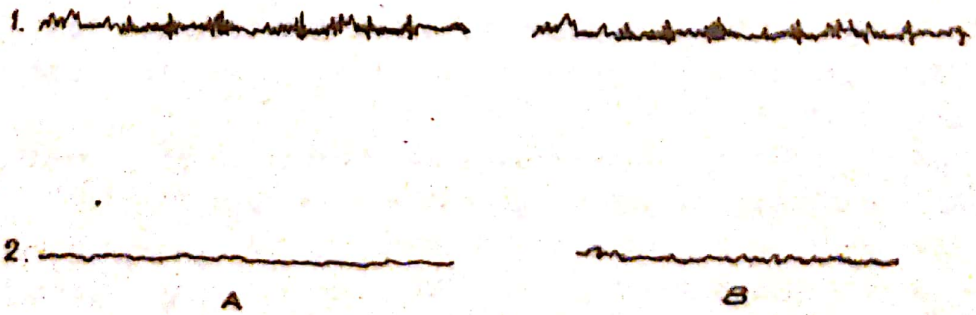


Fig.38.

Fig.38. A. = şoarece tratat cu clorpromazină 5 mg/kg i.p.
B. = şoarece tratat cu meprobamat 50 mg/kg p.o.
1 = înainte de tratament
2 = după tratament

Comparînd traseele obţinute după administrarea substanţelor cu cele martor (fiecare animal fiind propriul său martor) se observă o micşorarea evidentă a activităţii motorii, fiind mult mai accentuată după clorpromazină. Deci, neurolepticele şi tranchilizantele scad activitatea spontană a animalelor.

Exp.3. Influenţa neuroleptticelor şi tranchilizantelor asupra capacităţii de explorare, la şoarece

a. Testul plăcii perforate. Se foloseşte o placă de dimensiunile 40/40 cm. şi groasă de 2 cm, cu 16 găuri, avînd fiecare diametrul de 3 cm, dispuse regulat. Placa se aşează pe un taburet răsturnat, aşa fel ca găurile să apară fără fund. Marginile planşetei trebuie să fie la cel puţin 30 cm de orice obstacol. Experienţa se execută la lumină artificială şi în linişte.

Se folosesc trei animale: unul este tratat cu clorpromazină 5 mg/kg i.p., altul cu diazepam 10 mg/kg i.p., iar al treilea cu ser fiziologic 0,5 ml i.p., servind de martor. După 10-15 minute, se plasează cîte un animal pe mijlocul planşetei şi se numără cîte găuri explorează timp de 5 minute. Se va constata că, în timp ce martorul este foarte activ şi explorează toate găurile, şoarecele injectat cu diazepam este mai puţin activ, iar cel cu clorpromazină este complet dezinteresat.

b. Testul evaziunii. Experienţa se efectuează pe şoareci. Intr-o cutie paralelipipedică se introduce, în plan înclinat, o scîndură acoperită cu o sită fină. Se tratează trei animale ca la experienţa a şi se lasă 15-20 minute. Se plasează apoi animalele pe fundul cutiei şi se menţin timp de 10 secunde, fiind separate de planul înclinat printr-un ecran. După acest interval, se ridică ecranul şi timp de 5 minute, se notează pentru fiecare animal, numă-

rul de ieşiri pînă la marginea superioară a planului înclinat. Şi prin acest test se va observa că în timp ce martorul manifestă o curiozitate evidentă, urcînd de 30-40 ori pe planul înclinat, cel tratat cu diazepam urcă mai puţin, iar cel cu clorpromazină explorează planul înclinat de 1-2 ori sau deloc.

Prin experienţele 1-3 s-a demonstrat că neuroleptice le şi tranchilizantele modifică, diferenţiat, comportamentul spontan al animalelor, acestea devenind mai sedate, mai puţin mobile, mai indiferente faţă de mediul înconjurător.

2). <u>Influenţa asupra comportamentului modificat</u>

<u>Exp.1. Acţiunea neurolepticelor asupra hipermotilităţii provocate prin amfetamină</u>

Se foloseşte acelaşi dispozitiv ca şi la exp.1)-2. Se înregistrează motilitatea spontană a unui şoarece, apoi se tratează animalul cu amfetamină 10 mg/kg p.o. După 45 de minute, se înregistrează din nou motilitatea animalului. Se va constata că şoarecele este foarte mobil, agitat, pe grafic apărînd o frecvenţă foarte mare a mişcărilor înregistrate. Se injectează apoi, la acelaşi animal, clorpromazină 10 mg/kg i.p. După 30 minute, se repetă înregistrarea comparîndu-se cu cea anterioară. Se observă că după clorpromazină comportamentul animalului revine la normal, apărînd chiar o diminuare a activităţii motorii.

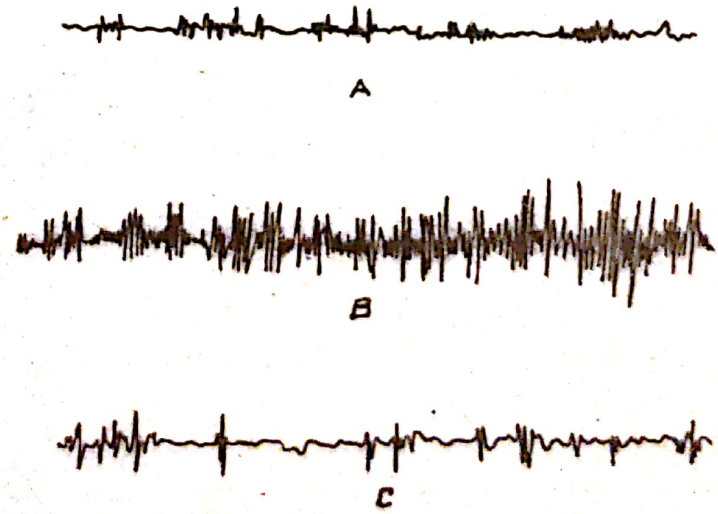


Fig.39.

Fig. 39. A. = traseu martor
B. = după amfetamină 10 mg/kg p.o.
C. = după clorpromazină 10 mg/kg i.p.

Exp.2. Acţiunea asupra hipermotilităţii provocate la şoarece prin morfină

Experienţa se execută pe doi şoareci care sînt plasaţi separat în cîte un borcan. Unuia i se administrează meprobamat 2 g/kg p.o. După 30 minute se injectează ambelor animale morfină clorhidrică în doză de 20 mg/kg s.c. După 10-15 minute şoarecele tratat numai cu morfină manifestă o agitaţie caracteristică, cu deplasări circulare continui în jurul pereţilor borcanului în care este plasat, avînd poziţia cozii caracteristică, în formă de S alungit (fenomenul Straub).

Şoarecele tratat anterior cu meprobamat prezintă o stare de agitaţie foarte redusă sau un comportament normal.

B. TESTE DE INCAPACITATE MOTORIE

Exp.1. Testul tijei turnante.

Testul se execută folosind un dispozitiv format dintr-o tijă de lemn rugos cu diametrul de 2 cm solidarizată cu axul unui kimograf aşezat astfel încît poziţia ei să fie orizontală. Se reglează astfel aparatul ca să imprime tijei o rotaţie de 10-14 ture/minut. Tija este compartimentată în 5-10 compartimente prin discuri opace aşezate la 6-8 cm distanţă.

Experienţa se execută pe şoareci. Se selecţionează animalele care se menţin pe tijă timp de 5 minute în două probe succesive. Se tratează apoi un şoarece cu clorpromazină 5 mg/kg i.p., un altul cu meprobamat 50 mg/kg p.o., iar unul primeşte ser fiziologic 0,5 ml i.p., servind ca martor. După 30 minute de la tratarea animalelor se repetă proba cronometrînd timpul de rămînere pe tijă. Se constată că şoarecele tratat cu clorpromazină este incapabil să se menţină pe tijă căzînd de 2-3 ori chiar din primul minut; şoarecele tratat cu meprobamat se menţine pe tijă un timp mai îndelungat, dar nu reuşeşte să se menţină pe tijă timpul impus de test, în timp ce martorul se comportă normal.

Exp.2. Testul tracţiunii (Julou-Courvoisier).

Pentru această experienţă este necesar un dispozitiv simplu alcătuit dintr-un fir metalic cu diametrul 2-3 mm fixat orizontal pe doi suporţi care sînt plasaţi la o distanţă de 25 cm unul de celălalt, iar înălţimea lor este de 30 cm faţă de planul mesei.

Testul se efectuează pe şoareci. Animalul, prins de pielea spatelui şi de ceafă, se plasează cu labele anterioare pe acest fir şi lăsat liber. În mod normal, şoarecele trebuie să efectueze o redresare, în sensul că în următoarele 5 secunde se agaţă cu cel puţin una din labele posterioare de fir. După administrarea de clorpromazină 5 mg/kg i.p., şoarecele nu reuşeşte să execute redresarea în 5 secunde. Acelaşi efect se poate obţine şi cu doze mari de tranchilizante. Testul indică fie o deprimare a unor reflexe normale, fie o micrelaxare.

Exp.3. Testul şemineului (Boissier).

Experienţa se execută folosind un tub de sticlă de 30 cm lungime, cu diametrul de 22-28 mm (în funcţie de mărimea şoarecelui) care la 20 cm de unul din capete prezintă un reper marcat. În tubul ţinut orizontal, se introduce un şoarece care este împins pînă la cealaltă extremitate folosind o vergea de lemn sau de sticlă. În momentul în care şoarecele a ajuns la extremitatea tubului, tubul se întoarce brusc în poziţie verticală astfel că animalul rămîne cu capul în jos. Un şoarece normal urcă cu spatele şi ajunge cu botul la nivelul marcajului în maximum 30 secunde.

Se tratează trei şoareci ca şi la exp.1. După 15-20 minute şoarecele tratat cu clorpromazină nu mai este capabil să urce pe tub, şoarecele tratat cu meprobamat urcă mai greu şi într-un timp mai îndelungat, în timp ce martorul îşi menţine agilitatea.

Prin aceste teste se demonstrează că neurolepticele şi tranchilizantele alterează performanţele, fiind mai afectate de către medicamentele din primul grup.

C. ACTIUNEA HIPOTONIZANTA

Exp.1. Actiunea hipotonizantă a meprobamatului la șoareci (tehnica Fleury - Frommel)

Experiența se execută folosind un dispozitiv simplu format dintr-o plasă de sîrmă cu ochiuri fine, prinsă într-un cadru metalic de formă pătrată cu latura de 5 cm. Pe mijlocul unei laturi este fixată o cutiuță de material plastic.

Un șoarece ținut de coadă vertical, pus în fața plasei de sîrmă, se agață de ochiurile ei cu toate labele, datorită unui reflex de apărare. In cutiuță se pune o greutate de 5 g, apoi, dacă șoarecele o susține timp de 5 secunde, se adaugă cîte un gram, la interval de 5 secunde, pînă cînd datorită relaxării musculaturii animalul lasă să cadă plasa și greutățile. Se notează greutatea maximă menținută de animal în acest mod.

Animalul se tratează cu meprobamat 500 mg/kg p.c. (sau un alt tranchilizant) și după 30, 60 și 90 minute, se repetă proba descrisă. Se înregistrează o diminuare a greutății susținute de șoarece, fiind mai evidentă la 90 minute de la administrarea tranchilizantului.

Dacă se folosește clordiazepoxid (Napoton) în doză de 100 mg/kg p.c., hipotonia cea mai accentuată se constată după aproximativ 2 ore.

Prin această experiență se atrage atenția asupra evitării prescrierii tranchilizantelor la persoanele care prestează o muncă ce reclamă efort fizic.

D. ACTIUNEA ANTICONVULSIVANTA

Exp.1. Influența tranchilizantelor asupra crizelor convulsive la șoareci

Se folosesc doi șoareci: la unul se injectează diazepam 10-20 mg/kg i.p. și după 30 de minute la acesta și la un martor, se administrează nicotină în doză de 2,75 mg/kg s.c. Se constată că șoarecele care a primit numai nicotină prezintă tremurături și convulsii, în timp ce animalul pretratat cu diazepam rămîne liniștit. Prin această experiență s-a dovedit că tranchilizantele, în doze

mai mari, au acţiune anticonvulsivantă.

E. ACTIUNEA HIPOTERMIZANTA A NEUROLEPTICELOR

Exp.1. Acţiunea hipotermizantă a clorpromazinei

Se introduce un şobolan în tubul de contenţie şi i se măsoară temperatura rectală. Se injectează clorpromazină 25 mg/kg i.p., şi în continuare se acoperă pereţii tubului de contenţie cu cuburi de gheaţă. După un timp, se va constata o scădere a temperaturii şobolanului menţinut în aceste condiţii, cu mult sub normal. Se îndepărtează gheaţa şi se supune animalul la încălzire, cu un radiator electric cu oglindă. Se va produce o creştere a temperaturii animalului peste normal.

Comparativ cu şobolanul tratat, dacă se supune la aceleaşi proceduri un martor, nu se vor obţine aceste variaţii termice, iar animalul este foarte agitat.

Prin această experienţă s-a demonstrat că neuroleptice le perturbă funcţia de termoreglare prin deprimare centrală.

Exp.2. Acţiunea hipotermizantă a rezerpinei

La un şobolan, menţinut la temperatura camerii, se determină temperatura normală. Se injectează apoi rezerpină 3,2 mg/kg i.p. Se determină curba termică pe o durată de 2-3 ore de la injectarea preparatului, măsurîndu-se temperatura la fiecare 15-30 minute.Se va constata o uşoară scădere a temperaturii sub normal.

F. ACTIUNEA DE POTENTARE A AITOR DEPRIMANTE CENTRALE

Exp.1. Potenţarea somnului barbiturie

Experienţa se efectuează pe şoareci. La un animal se administrează clordiazepoxid 50 mg/kg p.o. şi după 20 minute la acesta şi la un martor se administrează fenobarbital 50 mg/kg i.p.

Se va observa că în comparaţie cu şoarecele care a primit numai fenobarbital (vezi caracteristicile la cap.Hipnotice, exp.1) şoarecele pretratat cu clordiazepoxid adoarme în 2-3 minute şi prezintă un somn mai prelungit decît martorul.

Exp.2. Potentarea narcozei cu eter

(Vezi cap.„Anestezice generale").

G. ACTIUNEA CATATONIGENA

Exp.1. Acţiunea catatonigenă a levomepromazinei

La un şobolan se observă comportamentul normal şi apoi se injectează levomepromazină 20 mg/kg i.p. După 1-2 ore se imprimă animalului o anumită poziţie. Experimentatorul stînd în spatele animalului, îi încrucişează labele homolaterale. Animalul este considerat cataleptic dacă păstrează această poziţie cîteva minute.Aceste modificări sînt caracteristice neurolepticelor în doză mare (vezi figura).

Fig.40.

Exp.2. Acţiunea catatonigenă a rezerpinei

La un şoarece, după urmărirea comportamentului spontan, se injectează rezerpină 5 mg/kg i.p. După 30-40 minute este plasat cu labele posterioare pe o planşetă cu înălţimea de 3 cm faţă de planul mesei. Dacă animalul păstrează această poziţie cel puţin 10 secunde, este considerat cataleptic.

XIV. EXCITANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sînt substanţe care exercită acţiuni de stimulare predominentă a anumitor porţiuni ale sistemului nervos central.

Excitantele corticale au efecte psihotone sau psihistimulante. Sînt substante care se opun somnului, înlătură senzatia de oboseală, măresc activitatea fizică şi iniţiativa, măresc capacitatea de concentrare permiţînd o activitate mai de durată (cafeina,amfetamina, metilfenidat). Aceste substanţe pot da euforie, uneori iritabilitate, tulburări afective, obişnuinţă sau dependenţă.

Excitantele etajelor subcorticale ale SNC cuprind substanţe ce acţionează la nivelul măduvei spinării (stricninâ),asupra trunchiului cerebral (bemegrid),sau predominent asupra unor centri bulbari cum ar fi centrii cardio-respiratori (nicetamida, pretcamida), denumite şi analeptice cardio-respiratorii, sau asupra centrului vomei (apomorfina).

Exp.1. Acţiunea psihotonă a amfetaminei

Se utilizează un stativ de un metru înălţime care are la partea superioară un platou de 20 cm diametru. Pe acest platou se plasează 3-5 şoareci. Se observă că, în mod obişnuit, şoarecii nu sar de pe platou chiar dacă sînt observaţi timp de 1-2 ore. După perioada de observaţie, se administrează animalelor amfetaminâ p.c., cu sonda,în doză de 20 mg/kg. După ce se instalează acţiunea substanţei, animalele devin agitate, foarte mobile şi încep să sară de pe platou. Experienţa demonstrează activitatea de creştere a performanţelor motorii şi alterarea sub influenţa dozelor mari a comportamentului normal cu reducerea instinctului de conservare.

Exp.2. Inregistrarea activităţii motorii sub influenţa amfetaminei

Se înregistrează activitatea motorie spontană la şoarece cu ajutorul unui actograf (Fig.41). După înregistrarea unui traseu nor-

mal se administrează animalului cu sonda p.o. 15 mg/kg amfetamină.

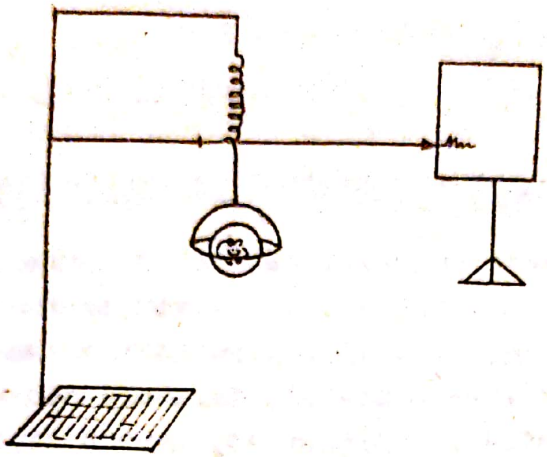


Fig.41. Actograf pentru şoareci

Se observă creşterea pregresivă a motilităţii spontane cu un maxim după 35-40 minute. In afară de creşterea activităţii ambulatoare, se observă intensificarea mişcărilor stereotipe şi tremurături (Fig.42).

Fig.42. N. = traseu normal
A. = traseu obţinut sub influenţa amfetaminei.

Exp.3. Acţiunea excitantă a cafeinei asupra SNC.

Se urmăreşte compertamentul normal a 2-3 broaşte, în greutate de 40-50 g, aflate sub cîte un clopot de sticlă. Se lasă una dintre broaşte ca martor, iar la celelalte se injectează 0,5 ml din soluţia de cafeină natriubenzoică 25 %. După un scurt interval se ob-

servă că animalele injectate devin mai mobile, sar frecvent şi se observă chiar o accelerare a mişcărilor respiratorii.

Exp.4. Acţiunea convulsivantă a cafeinei

La o broască în greutate de 30-40 g se injectează în sacii limfatici dorsali 1 ml din soluţia de cafeină 25 %. Se plasează animalul sub un clopot şi se urmăreşte. Se observă cum, după o perioadă scurtă de excitaţie, animalul prezintă convulsii generalizate evidenţiate mai ales la stimulări mecanice. Concomitent cu acţiunea de stimulare a SNC se produce şi creşterea tonusului muşchilor striaţi, fapt care se traduce prin evoluţia animalului către o stare de rigiditate.

Exp.5. Acţiunea cafeinei asupra muşchiului striat

Unei broaşte i se injectează s.c. într-o labă posterioară 0,2-0,4 ml din soluţia de cafeină 25 %. In scurt timp, dacă broasca este determinată să sară, se observă că laba infiltrată cu cafeină rămîne întinsă şi este rigidă. Efectul este datorat acţiunii directe a cafeinei de creştere a tonusului musculaturii striate.

Exp.6. Acţiunea de trezire a bemegridului şi cafeinei

Se administrează la 3 şoareci fenobarbital 70 mg/kg i.p. şi se urmăreşte instalarea somnului. După ce s-a instalat somnul, se injectează la unul dintre animale bemegrid i.p. 10 mg/kg şi la altul cafeină 5 mg/kg pe aceeaşi cale. In urma acţiunii bemegridului şi cafeinei, animalele se trezesc (fapt constatat prin apariţia reflexului de redresare) în timp ce animalul martor rămîne în stare de inhibiţie profundă.

Exp.7. Acţiunile farmacodinamice ale strichninei; locul de acţiune a substanţei

a) La broască. Se injectează în sacul limfatic dorsal stricnină sulfurică în doză de 3-10 mg/kg. Animalul se plasează sub un clopot de sticlă şi se urmăreşte. Se observă că după cîteva minute

animalul devine neliniştit, sare frecvent, mişcările devin necoordonate, membrele rigide. Urmează o perioadă de imobilitate aparentă după care animalul intră în convulsii. După câteva accese convulsive tetanice, broasca se imobilizează în opistotonus. Respiraţia pulmonară este blocată, broasca supravieţuind datorită respiraţiei cutanate.

Dacă se decapitează o broască aflată sub acţiunea strichninei ea prezintă în continuare convulsii. Pentru a împiedica apariţia convulsiilor trebuie distrusă măduva - locul de acţiune a substanţei (la nivelul celulelor Renshaw) - fapt care se realizează prin distrugerea măduvei spinării cu un ac lung.

b) La şoarece. Se injectează doi şoareci cu stricnină 1,5-2 mg/kg s.c. şi se observă după câteva minute apariţia unor crize convulsive tonice, simetrice, cu caracter reflex şi care se termină cu moartea animalelor.

XV. HORMONII

Hormonii sînt substanţe elaborate în general de către glandele endocrine şi transportate pe cale sanguină la alte organe sau sisteme biologice unde, prin acţiunea lor directă sau prin intermediul unor mesageri specifici, produc modificări cu răsunet general.

Hormonii se administrează în clinică în următoarele scopuri:

- pentru stimularea unei glande în hipofuncţie (ex. ACTH pentru stimularea glandelor suprarenale);
- pentru suplimentarea unui hormon secretat în cantitate insuficientă (ex. administrarea de hormon tiroidian în mixedem);
- inhibarea producerii la alte glande (ex. inhibarea cu ACTH a producerii de cortizoni în sindromul adrenogenital);
- pentru neutralizarea efectelor în ţesuturi a altui hormon (ex. combaterea cu testosteron a efectelor antianabolice a hidrocortizonului);
- pentru efectele farmacologice specifice ale hormonilor (ex. hidrocortizonul folosit ca antiinflamator);
- pentru studii diagnostice (ex. testosteronul folosit în diagnosticarea climacteriului masculin).

Exp.1. Demonstrarea acţiunii antiinflamatoare a unor hormoni glucocorticoizi prin testul edemului cu carrageenină la şobolan

La un şobolan (de greutate 120-150 g) se injectează pe faţa plantară a unei labe posterioare, foarte exact, 0,1 ml din soluţia de carrageenină 1 %, imediat după ce s-a măsurat pletismometric (vezi figura) volumul labei (se înseamnă pe labă nivelul pînă la care s-a introdus laba în mercur, pentru ca măsurătorile ulterioare să respecte cu rigurozitate acelaşi nivel).

Se utilizează un lot martor şi cîte un lot pentru fiecare

din derivaţii glicocorticoizi utilizaţi, care se injectează i.p., cu 30 minute înainte, în zona opusă labei la care s-a injectat substanţa inflamatoare.

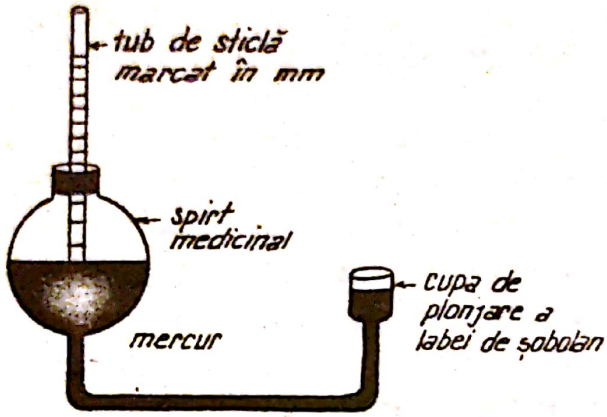


Fig.43. Schema pletismometrului pentru şobolan.

Se utilizează următoarele substanţe : hidrocortizon acetat 100 mg/kg, dexametazon 5 mg/kg, prednisen 50 mg/kg, într-un volum de 0,5 ml. La lotul martor se injectează un volum egal de ser fiziologic.

Se măsoară apoi volumul labei inflamate la 30, 60, 120, 180, 360 minute de la administrarea substanţelor antiinflamatoare.

Rezultatele se înscriu într-un tabel (tabel VI) şi se compară faţă de martor sau faţă de un antiinflamator cunoscut luat drept etalon.

Pentru a se urmări semnificaţia rezultatelor se calculează probabilitatea prin testul „t Student" (vezi cap. Elemente de calcul statistic).

Exp.2. Protecţia cu hidrocortizon hemisuccinat a şocului dextranic la şobolan

Cu 48 ore înainte de experienţă se execută suprarenalectomii la 6 şobolani. In momentul demonstraţiei se procedează la următoarele injectări :

- 2 şobolani primesc i.p. dextran 6 %, 5 ml/kg;

- 2 şobolani primesc hemisuccinat de hidrocortizon 10 mg/kg i.p.;

- 2 şobolani primesc concomitent, în flancul drept şi stîng, atît soluţie de dextran cît şi de hidrocortizon.

Se compară rezultatele de la cele trei loturi, observîndu-se cum la şobolan dextranul produce un şoc caracteristic cu edeme la nivelul membrelor şi al botului precum şi vasodilataţie. Lotul care a primit hidrocortizon concomitent cu dextran este protejat faţă de acest tip de şoc.

T A B E L VI

Efectul antiinflamatoarelor asupra edemului cu carrageenină la şobolan

LOT	Nr.	Doza de substanţă mg/kg	Denivelare la timpul (minute) 0	30	60	120	180	360
MARTOR	1	-						
	2	-						
	3	-						
	4	-						
HIDROCORTIZON	1	100						
	2	100						
	3	100						
	4	100						
DEXAMETAZON	1	5						
	2	5						
	3	5						
	4	5						
PREDNISON	1	50						
	2	50						
	3	50						
	4	50						

Exp.3. Acţiunea hipoglicemiantă a insulinei la şoarece

Se administrează la şoareci 0,5 - 1 U.I./kg s.c. insulină din fiole, diluată cu soluţie de clorură de sodiu 0,9 %o, adusă la pH 3. Se va administra 0,2 ml soluţie/10 g animal. Animalele sînt plasate în etuvă la 30°C pînă la apariţia convulsiilor hipoglicemice.

Dacă animalele nu primesc i.p. sau i.v. glucoză 2 g/kg, atunci, datorită scăderii accentuate a glicemiei, şoarecii intră în comă şi mor.

Faptul că la administrarea de glucoză soluţie 10 % (2 g/kg) animalele îşi revin, dovedeşte că hipoglicemia este cauza convulsiilor.

Scanned with OKEN Scanner

XVI. ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Substanţele din acest grup acţionează distrugînd microorganismele de pe tegumente şi mucoase sau din afara organismului. Acestea pot fi bacteriostatice sau bactericide (uneori aceeaşi substanţă poate exercita ambele tipuri de efecte în funcţie de concentraţie).

Ajunse accidental în organism unele dintre aceste substanţe exercită acţiuni generale toxice. De asemenea unele au acţiune de dezhidratare a tegumentelor.

Exp.1. Acţiunea fenolului asupra tegumentului la om

Cîte 5 ml din soluţiile de fenol 5 % (în apă, alcool, glicerină, ulei de terebentină, ulei de floarea soarelui) se plasează în pahare Berezlius şi se aşază paharele în semicerc astfel încît în fiecare dintre ele să poată fi plonjat cîte un deget al unei mîini. Se plasează astfel degetele timp de 5 minute după care se scot şi se examinează aspectul tegumentelor. Se observă că degetul introdus în soluţia apoasă de fenol este deshidratat şi are culoarea modificată, subiectul acuzînd şi o sensibilitate modificată (senzaţie de căldură şi prurit şi o uşoară anestezie). Se introduce acest deget în apă şi apoi în alcool etilic (pentru scoaterea fenolului din ţesuturi).

Aspecte asemănătoare cu cele observate la acest deget, dar mai puţin evidente, apar şi la degetele introduse în soluţia alcoolică (25 %) şi cea glicerinată (25 %) de fenol. Aceasta se explică prin faptul că fenolul care, în concentraţii mari, precipită proteinele tisulare, în concentraţii mici formează numai compuşi nestabili din care fenolul este eliberat treptat. Capacitatea de penetrare a fenolului în ţesuturi este invers proporţională cu solubilitatea sa. Astfel, maximum de solubilitate a fenolului în solvenţii descrişi mai sus, este pentru ulei (drept care la degetul

introdus în soluţie uleioasă nu se observă nici o modificare) şi minimum de solubilitate este pentru apă, unde se pun în evidenţă modificările sus-menţionate.

Exp.2. Acţiunea generală a fenolului

Se injectează în sacii limfatici dorsali la două broaşte câte 1 ml din soluţia de fenol 1‰ respectiv 2 %. Se plasează broaştele sub câte un clopot şi se observă, notîndu-se modificările observate.

La broasca la care s-a injectat o concentraţie mai mică de fenol, se va observa mai întîi o perioadă lungă de agitaţie, urmată de hipnoză sau narcoză, efectul final fiind deci deprimarea S.N.C.

Cealaltă broască prezintă rapid agitaţie, fibrilaţii musculare şi crize convulsive tonico-clonice, urmate de moartea animalului prin deprimarea centrilor bulbari, fapt ce evidenţiază toxicitatea mare asupra S.N.C. a acestei concentraţii de fenol.

Exp.3. Acţiunea toxică a formolului pe cale inhalatorie

Un şoarece este plasat sub un clopot de sticlă, i se observă comportamentul normal şi apoi sub clopot se introduce un tampon de vată înmuiat în formol (soluţie apoasă 36-40 % de formaldehidă).

In contact cu vaporii de formol animalul reacţionează printr-o stare de excitaţie, iritaţie a mucoasei conjunctivale şi hipersecreţie lacrimală. Dacă animalul este menţinut în continuare sub clopot, se observă modificări respiratorii - respiraţie neregulată, superficială urmată de oprirea totală a mişcărilor respiratorii şi moartea animalului.

Exp.4. Acţiunea locală a formolului

Se badijonează urechea unui iepure cu un tampon de vată înmuiat în formol şi după o oră se compară cu suprafaţa similară de pe cealaltă ureche. Se observă cum, datorită acţiunii deshidratante a formolului, zona badijonată se mumifică devenind friabilă.

Un efect asemănător se obţine şi prin badijonarea unei labe de broască (concomitent se recomandă injectarea în sacii limfatici dorsali a unei cantităţi de 0,25 ml de formol). La locul badijonării se va observa cum pielea devine mată şi se sbîrceşte.

XVII. CHIMIOTERAPICE ŞI ANTIBIOTICE

Agenţii terapeutici din această grupă sînt folosiţi împotriva microbilor, viruşilor, paraziţilor, fungilor şi sînt substanţe de origine naturală sau sintetică.

Sulfamidele sînt un grup de compuşi care au o formulă asemănătoare cu a acidului paraaminobenzoic şi care sînt dotaţi cu acţiune bacteriostatică.

Antibioticele sînt substanţe cu acţiune antimicrobiană specifică, antifungică, antivirală şi anticanceroasă, produse de celule vii sau sintetizate după modelul compuşilor naturali (compuşii naturali din care au fost izolate antibioticele sînt ciuperci, actinomicete, bacterii şi plante).

Folosirea unuia sau altui antibiotic se face în funcţie de natura infecţiei şi de spectrul său de acţiune. De cele mai multe ori, antibioticul îşi limitează spectrul de acţiune la unul sau cîteva microorganisme, marea majoritate extinzîndu-şi acţiunea şi asupra celulei animale, de obicei în mod trecător. Asupra acestui din urmă aspect se va insista în experienţele următoare.

Exp.1. Demonstrarea unor aspecte farmacocinetice la unele tipuri de sulfamide

Pentru desfăşurarea acestei experienţe este necesară prepararea următorilor reactivi :

- soluţie de acid clorhidric 10 %
- soluţie de azotit de sodiu 1 %
- soluţie de beta-naftol 2 %
- soluţie de hidroxid de sodiu normală
- soluţie de sulfat de cupru 0,2 %

Soluţia de beta-naftol se prepară extemporaneu dizolvînd 0,2g substanţă în 5 ml NaOH normală şi completînd cu apă la 10 ml.

Se folosesc 4 şobolani la care se administrează cu sonda substanţele în ordinea următoare :

- şobolanul 1 - sulfatiazol 200-500 mg/kg;
- şobolanul 2 - sulfofurazol 300-500 mg/kg;
- sobolanul 3 - sulfadimetoxidiazină 100-200 mg/kg;
- şobolanul 4 - martor

La toţi sobolanii se administrează şi ser fiziologic 25 ml/kg p.c. pentru hidratare după care fiecare se plasează într-o cuşcă prevăzută cu dispozitiv de recoltare a urinii (vezi cap.Diuretice).

Se execută reactii de identificare a sulfamidelor în urină la 1, 2 şi 24 ore (pentru a se putea urmări în cadrul unei lucrări practice şi dozarea de 24 de ore, se vor folosi sobolanii la care s-au administrat sulfamidele cu o zi înainte).

Pentru identificarea sulfamidelor se vor folosi următoarele reacţii de identificare :

a). La 1 ml de urină se adaugă 0,2 ml HCl 10 % + 1 ml azotit de sodiu 1 % + 5 ml soluţie beta-naftol. Se obţine virarea culorii spre portocaliu roşcat şi se formează un precipitat roşu cu nuanţe variabile în funcţie de tipul de sulfamidă.

b). La 1 ml de urină se adaugă 2 ml hidroxid de sodiu normal, se adaugă 10 ml apă şi 0,5 ml soluţie sulfat de cupru 0,2 %. Se formează un precipitat de diferite culori (violet-cenuşiu cu sulfatiazol, verde-albastru cu sulfofurazol).

In urma executării acestor reacţii se va observa că după 1-2 ore în urină se evidenţiază sulfatiazolul şi sulfofurazolul şi nu conţine sulfametoxidiazină. In urina de 24 ore se evidentiază în schimb sulfametoxidiazina lipsind însă celelalte două sulfamide.

Experienţa demonstrează astfel particularităţile de absorbţie şi eliminare a diferitelor tipuri de sulfamide.

Exp.2. Influenţa unor antibiotice asupra motilităţii intestinale

Un fragment de ileon de cobai este montat în baia de organ şi după înregistrarea tonusului şi a peristaltiicii normale se procedează la următoarele administrări :

- penicilină (5000 U.I./ml)

- spălare
- eritromicină (30 µg/ml)
- spălare
- rolitetraciclină (100 µg/ml)
- spălare
- indometacin 5 µM
- spălare
- antibioticele în aceeaşi ordine.

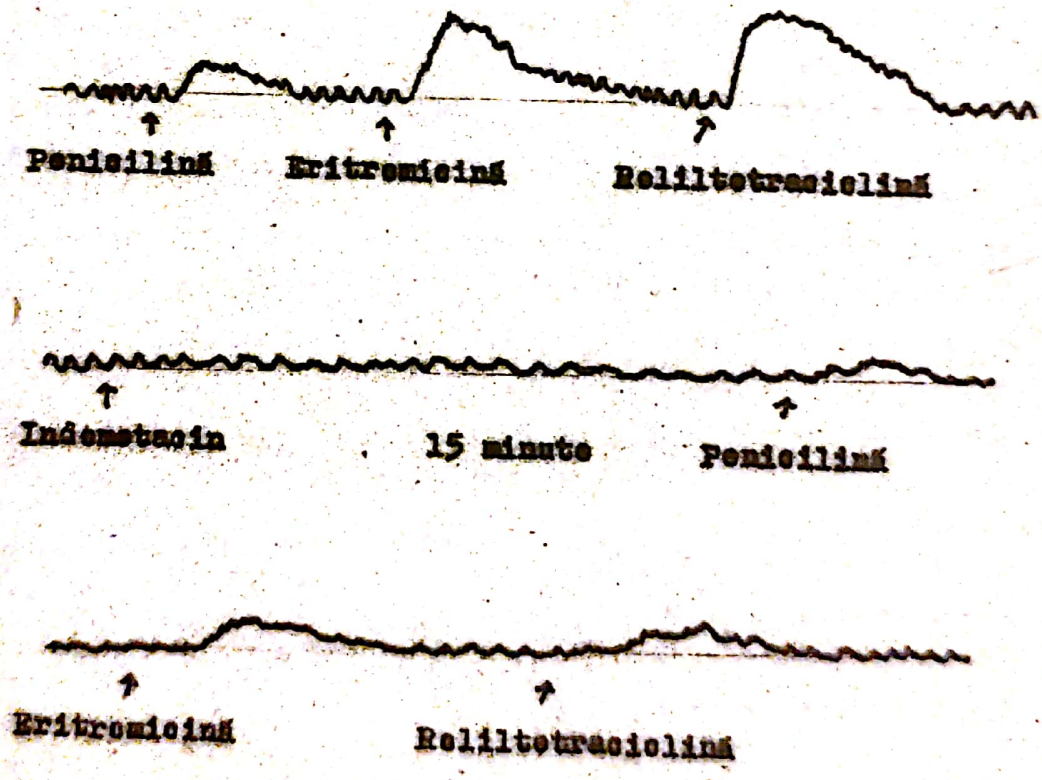


Fig.44. Influenţa antibioticelor asupra motilităţii intestinale; relaţia cu metabolismul prostaglandinic.

Din graficul obţinut se observă cum la concentraţiile utilizate se obţin creşteri semnificative ale tonusului şi peristalticii intestinale în urma acţiunii acestor antibiotice.

Administrarea de indometacin (cunoscut inhibitor al ciclooxigenazei, enzimă cheie în metabolismul prostaglandinic) determină o întîrziere şi o reducere a răspunsului la antibiotice, fapt ce demonstrează că sistemul prostaglandinic este implicat, cel puţin în parte în contracţia indusă de antibiotice. Din aceste date se poate de asemenea conchide că efectele secundare la nivel gastro-intestinal (diaree, vomă, etc) se pot explica nu numai prin dezechilibre microbiene, ci şi prin acţiunea asupra musculaturii intestinale.

Exp.3. Urmărirea eliminării urinare a unor medicamente antituberculoase

In prezenţa reactivului Erlich hidrazida acidului izonicotinic dă o azometină galbenă a cărei culoare este proporţională cu concentraţia chimioterapicului. Cu acelaşi reactiv metilglucozamina din molecula streptomicinei trece în derivaţi pirolici care dau culoarea roşie.

Se folosesc următorii reactivi :

1.- Reactiv Erlich : se dizolvă 1,2 g p-dimetilaminobenzaldehidă în 20 ml alcool absolut, apoi se adaugă 2 ml HCl 12 N. Se foloseşte reactivul preparat recent.

2.- Hidroxid de sodiu 0,5 N

3.- Amestec de eter-alcool amilic (4 volume eter plus 1 volum alcool amilic).

4.- Acid clorhidric N/10

5.- Acid clorhidric 6 N

6.- Acetil acetonă 2 %

7.- Hidroxid de sodiu 10 %

8.- Alcool etilic 95 %

9.- Sulfat de amoniu

10.- Soluţii etalon de HIN (2-3 gamma/ml)

11.- Soluţii etalon de streptomicină (30-500 gamma/ml).

La un lot de şobolani se administrează cu 1-2 ore înainte de începerea experienţei HIN (cu sonda per os) şi streptomicină (i.m.)

în doze echivalente cu dozele terapeutice medii la om. Se administrează apoi per os la toate animalele ser fiziologic 25 ml/kg pentru hidratare după care se plasează în cuştile prevăzute cu dispozitiv de recoltare a urinii. Din urina recoltată se execută apoi dozările pentru substanţele respective şi anume :

- pentru HIN

5 ml urină + 3,2 g sulfat de amoniu
+ 1 ml NaOH 0,5 N
+ 40 ml amestec eter-alcool amilic

Agitare mecanică 10 minute

30 ml din extract se trec într-o pîlnie de separare
+ 4 ml HCl N/10

Agitare cinci minute

decantarea extractului acid

3 ml extract acid
+ 0,5 ml HCl 6 N
+ 1 ml reactiv Erlich

45 de minute în baia de apă la fierbere

Răcire. Completarea volumului la 4 ml cu HCl N/10

Citirea extincţiei la 470 mμ cu cuvă de 5 mm şi folosind ca lichid compensator HCl N/10

- pentru streptomicină

1 ml urină + 1 ml acetilacetonă 2 %
+ 2 pic. NaOH 10 %

Incălzire 10 minute în baia de apă la fierbere

R ă c i r e

Se adaugă : 2 ml alcool 95 %
+ 2 ml reactiv Erlich

Se obţine culoarea roşie a cărei extincţie se citeşte la colorimetru.

Notă - Pentru a se evita eroarea datorată prezenţei derivaţilor indolului în urină, derivaţi care ar putea falsifica reacţia de culoare, se face în paralel o determinare pe urină tratată în acelaşi mod minus acetilacetona.

Urmărirea concentraţiei în urină a acestor două tuberculostatice este necesară şi utilă pentru a se evita supradozările (şi deci efectele secundare toxice) care se pot datora şi unei insuficienţe renale inaparente clinic.

Exp.4. Diferenţa de toxicitate a sărurilor de penicilină

Se administrează independent la 2 şoareci i.p. sau i.v., doze progresive de penicilină (la intervale de cinci minute) şi se observă compartamentul animalelor.

Se observă că, odată cu creşterea dozelor animalul care primeşte sarea potasică prezintă stare de nelinişte, modificarea respiraţiei şi moarte prin acţiunea ionului de potasiu în exces asupra cordului, pe cînd cel cu penicilină sodică nu prezintă aceste tulburări. Dozele la care apar fenomenele toxice sînt pînă la 10.000 U.I. de sare potasică pentru un şoarece de 20 g şi pînă la 40.000 U.I. pentru sarea sodică.

Experienţa demonstrează toxicitatea mai mare a sărurilor de potasiu, a penicilinei, fapt care limitează, mai ales în pediatrie, folosirea antibioticului sub această formă.

XVIII. DETERMINAREA TOXICITATII SI EFICACITATII UNEI SUBSTANTE

După cum s-a văzut de la capitolul despre doze, administrarea substanţelor peste anumite doze determină fenomene ce primejduiesc funcţiile diverselor organe sau chiar a organismului întreg. Acestea sînt dozele toxice care obligator trebuie să fie cunoscute prin studii experimentale de determinare a toxicităţii în vederea aprecierii valorii pînă la care se poate ridica doza fără a se obţine efecte adverse.

In cadrul testării unui medicament nou, stabilirea toxicităţii constituie o etapă inițială de „screening" farmacologic. Toxicitatea se determină atît pentru perioade scurte (24-48 ore) - toxicitatea acută - cît şi pentru perioade mai lungi (trei săptămîni, o lună de zile) - pentru toxicitatea subacută, 3-6 luni - pentru toxicitatea subcronică, între 6 luni şi 2 ani pentru toxicitatea cronică.

Determinarea toxicităţii acute se evaluează după o singură administrare a substanţei active, luîndu-se ca obiectiv numărul de animale moarte într-un interval fix (24 sau 48 ore). Se utilizează pentru comparaţie mai multe căi de administrare (i.p., i.v., s.c., i.m., p.o.) şi cel puţin două specii animale.

Se folosesc loturi omogene de animale (specie, vîrstă, greutate, număr şi - cînd este necesar - acelaşi sex) la care se administrează doze progresive de substanţe (dar în cadrul fiecărui lot, aceeaşi cantitate în volum fix). Odată cu creşterea dozei creşte şi numărul de animale moarte.

Doza cea mai mare la care nu a murit nici un animal din lotul în probă se numeşte doza maximă tolerată (DMT), iar doza cea mai mică la care mor toate animalele se numeşte doza letală 100 (DL_{100}).

Procentajul de mortalitate poate fi exprimat grafic printr-o curbă caracteristică de formă sigmoidă numită curba Trevan care se

înscrie între cele două puncte oferite de DMT şi DL_{100}. Curba reprezintă procentajul animalelor decedate în funcţie de doză şi prezintă cea mai mică variaţie în jurul dozei care omoară 50 % din animale (DL_{50}). Curba este prezentată în figura nr.45 unde cu OA este notată doza maximă tolerată şi cu OB - doza letală 100 %.

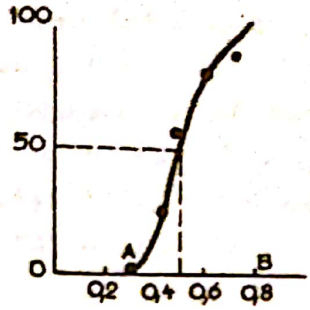


Fig.45. Curba Trevan

Acest lucru sugerează faptul că valoarea DL_{50} poate fi luată drept criteriu mai sigur de apreciere a toxicităţii decît dozele mai apropiate de DL_{100} sau DL_0. De aceea a intrat în practica farmacologică curentă determinarea DL_{50} a substanţelor potenţial medicamentoase şi sînt numeroase metode pentru determinarea acestei valori. Dăm mai jos ca exemplu metoda aritmetică Kärber :

Se administrează la minimum 5 loturi de cîte 10 animale doze crescînde în progresie aritmetică cuprinse între DMT şi DL_{100} (determinate anterior). Se utilizează pentru calcul formula :

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma (a.b)}{n}$$ în care

a = diferenţa între două doze succesive de substanţă administrată;

b = media numărului de animale moarte în două loturi succesive;

n = numărul animalelor dintr-un lot.

Rezultatele determinărilor sînt incluse într-un tabel după modelul celui ce urmează :

T A B E L VII

D o z a administrată	Lot 1 10 mg	Lot 2 20 mg	Lot 3 30 mg	Lot 4 40 mg	Lot 5 50 mg
Nr.animalelor din lot	10	10	10	10	10
D E C E S E	0	2	5	8	10
a	10	10	10	10	10
b	1	3,5	6,5	9	
a . b	10	35	65	90	

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (a \cdot b) = 200}{n} = 50 - \frac{200}{10} = 30 \text{ mg}$$

Dacă s-a determinat DL_{50} şi cunoaştem şi DE_{50} (vezi cap.doze) se poate calcula indicele terapeutic al substanţei, indice ce condiţionează introducerea în terapeutică a unui medicament. Acest indice rezultă din raportul DL_{50}/DE_{50} şi dacă valoarea sa este superioară cifrei 10, substanţa experimentată are şansa de a deveni medicament.

Toxicitatea cronică implică pentru determinarea sa utilizarea unui număr mare de animale (şoareci, şobolani) care trebuie ţinute în condiţii standard de temperatură şi alimentaţie. Substanţa va fi administrată pe cel puţin două căi şi va fi fracţionată în părţi de DL_{50} (1/16, 1/8, 1/4, 1/2). Se va folosi întotdeauna un lot martor pentru comparaţie şi la toate animalele se va urmări în perioada propusă pentru determinare :

- evoluţia ponderală (cîntăriri la intervale fixe);
- modificări clinice (comportament, aspectul părului, cantitatea de hrană ingerată, etc);
- modificări hematologice şi constante biochimice (în timpul şi la sfîrşitul tratamentului);
- modificări renale (diureza, aspectul urinii);
- mortalitatea;

- modificări anatomo-patologice ale diferitelor organe (la sfîrşitul perioadei de administrare cînd se sacrifică supravieţuitorii şi se fac determinări macroscopice şi microscopice).

Chiar dacă rezultatele sînt încurajatoare, extrapolarea datelor obţinute de la animal la om trebuie făcută cu maximă prudenţă şi după ce s-au luat toate precauţiunile necesare. Substanţa va fi cercetată prin studii de farmacologie clinică la loturi de voluntari sănătoşi urmînd ca apoi să se utilizeze în scop terapeutic.

După introducerea în clinică substanţa continuă să fie în atenţia farmacologului clinician şi a medicului terapeut pentru a se urmări atît eficienţa terapeutică cît şi posibilitatea depistării unor efecte adverse.

Elemente de calcul statistic utilizate în cercetarea experimentală şi clinică a medicamentelor

Rezultatele cercetărilor se exprimă atît cifric cît şi descriptiv. In cadrul cercetărilor pentru comparabilitatea rezultatelor se impune exprimarea cifrică. Chiar în conditii experimentale corecte (lot omogen, condiţii standard de alimentaţie, temperatură, greutate, etc) rezultatele pot să difere între ele în cadrul aceluiaş lot. De aceea se caută să se apeleze la valori care să permită o comparaţie pe cît posibil din ce în ce mai precisă. Amintim cîteva dintre aceste valori :

- Media aritmetică simplă - se calculează adunînd toate valorile individuale şi împărţind apoi la numărul cazurilor deci este suma valorilor împărţită la numărul cazurilor.

Se exprimă prin formula :

$$Ma = \frac{\sum x}{n}$$

$\sum$ = suma
x = valorile individuale
n = numărul de cazuri

Ea se notează şi cu semnul : $\bar{X}$

Precizia aprecierii numai prin media aritmetică simplă este relativă.

- Deviaţia standard - indică variabilitatea rezultatelor individuale în jurul mediei. Se calculează după formula :

$$(\sigma) = s = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

d = diferența dintre medie și fiecare valoare individuală.

n = numărul cazurilor.

Valorile cuprinse între $\bar{X} \pm s$ corespund la 68,3 % din totalul cazurilor iar cele cuprinse între $\bar{X} \pm 2s$ corespund la 95,4 %.

- Deviația standard a mediei (eroarea standard) arată exactitatea cu care a fost făcută determinarea medie indicînd gradul de variație a mediei între diferitele experiențe. Se exprimă prin formula :

$$s_{\bar{m}} = = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

d. (vezi formula anterioară pentru semnificația simbolurilor.
n.

- Semnificatia diferenței (testul „t" - student).

Să presupunem că avem de comparat două serii de observații cu valori medii diferite. De exemplu :

$\bar{x}_1$	$\bar{x}_2$
18	13
10	7
14	12
8	6
9	6
x_1 59	x_2 44

$\bar{X}_1 = 11,8$ $\bar{X}_2 = 8,8$

$n_1 = n_2 = 5$

Desi diferența dintre medii pare destul de mare pentru a ne convinge cu adevărat că fenomenul este semnificativ trebuie să calculăm semnificația diferenței mediilor după formula următoare :

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_d} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

în care

$$S_D^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2}\left[\sum (x_1' - \bar{x}_1)^2 + (x_i'' - \bar{x}_2)^2\right]$$

In exemplul de mai sus suma pătratelor diferenţelor de la medie este următoarea :

$$\sum (x_1' - \bar{x}_1)^2 = 68,8$$

$$\sum (x_1'' - \bar{x}_2)^2 = 46,8$$

Inlocuim în formula S_D si obţinem :

$$S_D^2 = \frac{1}{5 + 5 - 2}(68,8 + 46,8) = \frac{115,6}{8} = 14,5$$

$$SD = \sqrt{14,5} = 3,81$$

Introducînd această valoare în formula t-ului obţinem :

$$t = \frac{11,8 - 8,8}{3,81}\sqrt{\frac{5.5}{5+5}} = 1,25$$

Din tabelul de probabilitate se observă că la valoarea lui t de 1,25 la un grad de libertate $f = 8$ ($f = n_1 + n_2 - 2$) se obţine un $p > 0,1$ fapt ce înseamnă că probabilitatea de eroare este peste 10 % si că între cele două medii nu există nici o semnificaţie statistică. (In cercetările de biologie în general se consideră semnificative valorile cu un $p < 0,05$).(Vezi tabelul în anexa V).

XIX. VARIATIA ACTIUNII MEDICAMENTELOR IN FUNCTIE DE DIVERSI FACTORI

Există numeroşi factori care pot influenţa atît farmacocinetica unui medicament (calea de administrare, viteza de absorbţie, solubilitatea, concentraţia, metabolizarea şi eliminarea medicamentului) cît şi efectele sale farmacodinamice. In legătură cu răspunsul organismului la medicament este bine să se ştie că acesta variază în funcţie de factori ce ţin de specie, de individ (sex, vîrstă, greutate, particularităţi farmacogenetice, stare fiziologică, stare psihică) sau de mediu (alimentaţie, colectivitate, temperatură). Asocierea mai multor medicamente care se pot influenţa reciproc din punct de vedere farmacocinetic sau farmacodinamic (sinergisme sau antagonisme), fenomenele de obişnuinţă, dependenţă, rezistenţă, alergie toate acestea pot determina modificarea în grade variabile ale acţiunii unui medicament sau a mai multora administrate aceluiaş individ.

Experienţele care urmează exemplifică cîţiva din factorii enumeraţi mai sus.

Exp.1. Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de calea de administrare

Se iau 5 şoareci de greutate egală şi se introduc fiecare în cîte un vas. Se urmăreşte comportamentul normal al animalelor şi răspunsul motor la lovirea vaselor cu un instrument de metal. Apoi fiecărui animal i se administrează cîte 0,5 ml soluţie stricninică nitrică 1/5000 pe altă cale : p.o., s.c., i.m., i.p., i.v. Se notează timpul administrării pentru fiecare animal şi apoi se urmăreşte intervalul la care apar hiperreflectivitatea şi convulsiile. Se notează acest timp şi se alcătuieşte un tabel. Din analiza acestui tabel se va observa că viteza absorbţiei unui medicament creşte în

următoarea ordine : calea orală , subcutanată , intramusculară, intraperitoneală , intravenoasă.

Exp.2. Variaţia efectului farmacologic în funcţie de doză

La cinci şoareci se injectează i.p. hexobarbital 1 % în următoarele doze progresive : 1) 2 mg/kg; 2) 10 mg/kg; 3) 25 mg/kg; 4)75 mg/kg; 5) 200 mg/kg. Se plasează animalele injectate în cîte un vas şi se observă efectele ce se produc la fiecare. La primul animal, doza fiind foarte mică, nu se observă nici un efect, la al doilea şi al treilea un efect sedativ-hipnotic, la al patrulea un efect de anestezie generală iar la al cincilea un efect toxic letal.

Exp.3. Variaţia efectului farmacologic în funcţie de specie

a) Unei broaşte i se injectează în sacii limfatici dorsali histamină 1 % în doză de 1700 mg/kg, se plasează sub un clopot de sticlă şi se observă timp de 1-2 ore. In acest interval de timp nu se constată semne de intoxicaţie histaminică.

Concomitent unui cobai i se administrează s.c. 10 mg/kg histamină 1 %, se plasează într-un borcan şi se observă. După 10-15 minute de la injectare, cobaiul face şoc histaminic şi moare, fapt care arată sensibilitatea deosebită a acestei specii la acţiunile substanţei experimentate.

b) Se injectează morfină 20 mg/kg la o broască (sacii limfatici dorsali) şi la un şoarece (s.c.). Se plasează broasca sub un clopot de sticlă şi şoarecele într-un vas de sticlă şi se urmăreşte instalarea acţiunii. Se observă că broasca după o lungă perioadă de latenţă manifestă semne de deprimare a S.N.C., pe cînd şoarecele după numai 10-15 minute prezintă o stare de agitaţie caracterizată de deplasări circulare şi o poziţie a cozii în formă de S italic (aşa numitul „fenomen Straub") care se menţine cîteva ore.

Experienţele acestea dovedesc importantele variaţii ale acţiunilor unui medicament în funcţie de specie.

Exp.4. Variaţia efectului farmacologic în funcţie de reactivitatea animalului

Se introduce un număr de 6-10 şoareci marcaţi într-un borcan de sticlă. Se plasează în centru un tampon de vată îmbibat în eter etilic. Se marchează şi se notează pentru fiecare animal timpul de instalare a anesteziei. După ce ultimul animal a intrat în narcoză se ridică clopotul, se îndepărtează tamponul de vată şi se cronometrează timpul necesar pentru trezire. Se va constata un timp diferit de instalare şi durată a narcozei pentru fiecare animal.

Variabilitatea individuală este importantă atît în aprecierea efectului în condiţii experimentale unde se impun loturi cît mai numeroase pentru aprecierea corectă a efectului, cît şi din punct de vedere clinic deoarece răspunsul la acţiunea unui medicament depinde de particularităţile fiziologice, patologice şi psihice ale fiecărui individ.

Exp.5. Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de asocierile medicamentoase

a) Demonstrarea sinergismului

Trei şobolani sînt injectaţi în următoarea ordine :

- clorpromazină 10 mg/kg s.c.
- hexobarbital 50 mg/kg i.p.
- clorpromazină 10 mg/kg s.c, şi după 10 minute
  hexobarbital 50 mg/kg i.p.

Se urmăresc animalele şi se observă la primul şobolan un uşor efect sedativ, la cel de al doilea un efect narcotic de scurtă durată iar la al treilea un efect narcotic prelungit datorită producerii unui sinergism de potenţare. Reamintim că sinergismul de potenţare apare cînd efectul asocierii depăşeşte suma efectelor luate separat pe cînd sinergismul de adiţie se manifestă prin însumarea efectelor fiecărei substanţe luate separat.

b) Demonstrarea antagonismului farmacodinamic

Se plasează doi şobolani în vase de sticlă şi se observă comportamentul normal. Apoi se injectează fiecăruia fenobarbital 100 mg/kg s.c. şi se observă instalarea somnului şi scăderea reflecti-

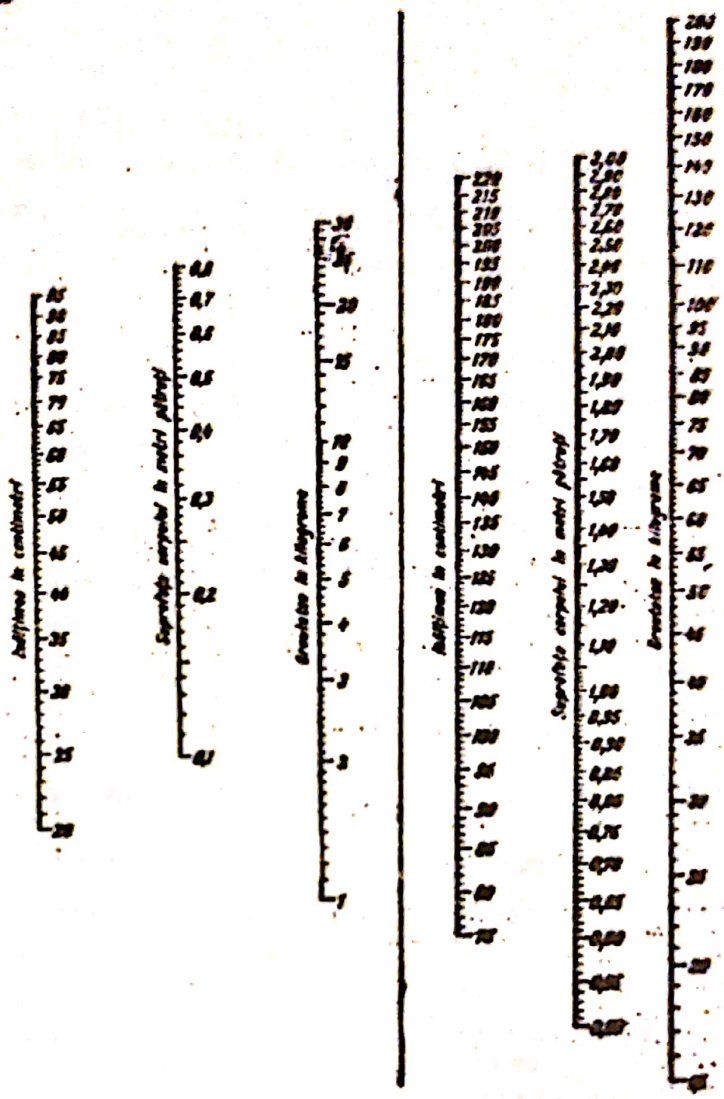
vitătii. Apoi la unul dintre şobolani se injectează cafeină Na benzoică 5 g/kg din soluţia 25 % în volum de 0,5-1 ml i.m. Se va observa revenirea reflectivităţii şi dispariţia somnolenţei în timp ce la celălalt animal adinamia şi somnolenţa persistă.

c) Demonstrarea antidotismului

Intr-o capsulă de sticlă se amestecă 0,04 g cărbune animal cu 2 ml solutie morfină 1 %o. După cîteva minute amestecul se filtrează şi din filtrat se injectează unui şoarece în volum de 0,2 ml/10g corp s.c.

Unui alt soarece i se injectează 0,2 ml/10 g corp morfină 1 %o. Se va observa că la acest din urmă soarece se instalează fenomenul Straub în 10-15 minute în timp ce la cel injectat cu soluţia filtrată acest fenomen nu se observă. Lipsa de efect este datorită adsorbţiei morfinei pe cărbunele animal. Acesta este un exemplu de antidotism care se realizează prin neutralizarea unei substanţe prin altă substanţă înainte ca aceasta să difuzeze în organism şi deci, să-şi exercite acţiunea. In afară de antidotismul fizic exemplificat mai sus, mai există antidotismul chimic (exemplu neutralizarea alcaloizilor cu acid tanic).

ANEXA 1



Nomograme pentru determinarea suprafeței corporale după greutate și lungime

A N E X A 2

Prescurtări în prescrierea medicamentelor

Termenul latin	Prescurtarea	Termenul românesc
Ad	ad	până la
Ad libitum	ad.lib,	după plac
Ad capsulas amylaceas	ad.cap.amil.	în capsule amilacee
Aequales	aeq.	egale
Ana	$\overline{aa}$	din fiecare
Ante	a	înainte
Aqua	aq	apă
Capsula,ae	caps.	capsulă
Da,detur,dentur	d.,det.	dă, să se dea
Detur tales doses	D. t. d.	Să fie date astfel de doze
Detur signetur	D. s.	să fie eliberat şi etichetat
Divide	divid.	împarte
Divide in partes aequales	div.in p.aeq.	împarte în părţi egale
Fac.		fă
Fiat lege artis	f.a.l.	să fie după legile artei
Fiat secundum artem	f.s.a.	să fie după legile artei
Gutta, guttae	gtt	picătură, picături
Misce	M	amestecă
Non repetatur	non rep.	să nu fie repetat
Per os	p.o.	pe gură
Pro die	p.d.	pe zi
Pro dose	-	pe doze
Pulvis	pulv.	pulbere
Quantum satis	q.s.	cît trebuie,cît este necesar
Repetatur	rept.	să fie repetat
Recipe	Rp/	ia, să se ia
Signa, signetur	sig.	semnează,să fie semnat
Ut fiat	ut f.	să fie
Verte	verte	întoarce

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 3

ADMINISTRAREA SUBSTANTELOR LA ANIMALELE DE LABORATOR

Animalul	Calea de administrare	Volumul lichidelor,care se adm. o dată (în ml)	Detalii în legătură cu administrarea
BROASCA	sacii limfatici	0,2 - 2	Imobilizare manuală, inj.în sacul limfatic dorsal sau ventral, trecînd-se cu acul prin mușchii ceaposi.
	calea respiratorie		Conținție sub clopot; substanțele volatile administrate pe tampon de vată.
SOARECE	p.o.	0,5	Odată cu alimentele sau după imobilizare manuală, prin gavaj, cu sondă.
	s.c.	0,1 - 1	Imobilizare manuală, inj.sub piele, în regiunea abdominală sau dorsală.
	i.m.	0,1 - 0,2	Rar folosită, se inj. în masa musculară a ceapsei.
	i.v.	0,5 - 1	Injectarea se face în venele laterale ale cozii. Șoarecele e imobilizat manual sau într-un dispositiv de contenție (tub,cutie, etc).Se pun în evidență venele prin introducerea cozii în apă caldă (45-50°C), timp de 30-60 sec., prin badijonare cu xilen, toluen, sau prin menținerea animalului în termostat, la aceeași temperatură, timp de 10 minute. În plus se exercită și o compresiune manuală la baza cozii.
	i.p.	0,5 - 1	Imobilizare manuală și injectare pe linia mediană abdominală,în jumătatea posterioară.
	calea respiratorie		Contenție sub clopot,substanțele volatile se adm. pe tampon de vată sau prin picurare.Se pot administra soluții sub formă de aerosoli în instilații speciale.
ȘOBOLAN	p.o.	2 - 4	Ca la șoarece.
	s.c.	0,1 - 1	Sub piele, în regiunea abdominală.
	i.m.	0,5	În mușchii ceapsei.
	i.p.	0,5 - 3	Ca la șoarece.
	calea respiratorie		Ca la șoarece.
	intracardiac	0,2 - 0,5	Se repereză vîrful cordului în spațiul IV intercostal stîng, se punctionează pînă la apariția sîngelui în seringă.
CÎINE	s. c.	1 - 2	Imobilizare manuală, injectare în regiunea abdominală, pe flancuri.
	i. m.	1	Imobilizare manuală, injectare în mușchii ceapsei.
	i.v.	1 - 5	Injectarea în vena jugulară după imobilizare pe măsuța de contenție,și descoperirea venei jugulare externe. Injectare în vena safenă, după imobilizare manuală și evidențierea venei prin compresiune la baza membrului posterior respectiv.
	calea resp.		Tampon de vată aplicat pe botul animalului sau măscă, pentru substanțe volatile. Aerosolii se administrează într-o instalație specială.
	intracardiac.		Ca la șobolan.
IEPURE	p.o.	5 - 30	Odată cu alimentele sau prin gavaj, cu sondă, după imobilizare manuală.
	s.c.	2 - 5	Injectare sub pielea din regiunea abdominală, pe flancuri.
	i.m.	0,5 - 2	Injectare în mușchii ceapsei, după imobilizarea manuală sau pe măsuța de contenție.
	i.v.	0,5 -20	Injectarea se va face lent, în vena marginală a urechii. Se poate face și în vena femurală, descoperită, după imobilizarea și anestezia animalului.
	i.v.	5 - 10	Injectare pe linia mediană abdominală, în jumătatea posterioară, după imobilizare manuală.
	calea resp.		După contenție pe măsuța de operație, se administrează substanțele volatile pe tampon de vată sau cu mască.
	intracardiac		Ca la șobolan.
PISICA	p.o.	20 - 30	Cu alimentele sau cu sondă, după imobilizare manuală.
	s.c.	2 - 5	Ca la iepure.
	i.m.	2 - 4	Ca la iepure.
	i.v.	2 - 10	În vena femurală (după contenție, anestezie și descoperirea vasului).
	i.p.	5 - 10	Ca la iepure.
	calea resp.		Ca la iepure.
OAIE	p.o.	50 -100	Cu alimentele sau cu sondă esofagiană.
	s.c.	5 - 10	Injectare în regiunea ceapsei sau într-o regiune laterală a toracelui sau abdomenului.
	i.m.	2 - 5	Injectare în mușchii ceapsei.
	i.v.	2-5 ml/Kg	În vena safenă sau jugulară, după contenție pe masa de operație, anestezie și canularea vasului.
	i.p.	0,5-1 ml/Kg	Injectarea pe linie mediană abdominală la 3 cm deasupra simfizei pubiene.
	calea resp.		După contenție pe masa de operație substanțele volatile se administrează cu tampon de vată sau mască.

A N E X A 4

ANESTEZIA GENERALA LA ANIMALELE DE LABORATOR

Anestezicul	A N I M A L U L							Observatii
	Broasca	Soarece	Sobolan	Cobai	Iepure	Pisica	Oaine	
ETER	Calea resp.	Calea resp.	Calea resp.	Calea resp.	Calea resp.	Calea resp.	Calea resp.	Pe tampon de vata sau cu masca
CLORALHIDRAT	1g/kg in sac.limf.	-	-	-	0,2 g/kg i.p.	-	0,03g/kg i.p.	-
CLORALOZA	-	-	-	0,05 g/kg i.p.	0,08-0,1 g/kg i.v.	0,08 g/kg i.p.	0,1-0,11 g/kg i.v.	Solubilizata la cald si inject.calda (35°C).
MORFINA	-	-	-	0,01-0,015 g/kg s.c., i.p.	0,025-0,05 g/kg s.c. sau 0,005 g/kg i.v.		0,01 g/kg i.v., i.p.	-
URETAN	1,5 g/kg in sac limf.	1,75 g/kg i.m.,i.p.	1,75 g/kg i.m.,i.p.	1,75 g/kg i.p.	1 g/kg i.p.,i.v.	1,5 g/kg i.p.,i.m.	1,6 g/kg i.p.,i.v.	Se adm.din sol. preparata la cald.Pisica trebuie narcotizata intii usor cu eter.
FENOBARBITAL	3 g/kg in sac limf.	0,1 g/kg p.o.,s.c. i.m.,i.p.	0,1 g/kg p.o.,s.c. i.m.,i.p.	0,1 g/kg i.p.	0,05-01 g/kg.i.v.	0,1 g/kg i.p.	0,1 g/kg i.v.	La oaine poate fi precedat de morfina
PENTOBARBITAL	-	0,03 g/kg i.v.	0,03 g/kg i.v.	-	-	0,035 g/kg i.p.	0,15 g/kg i.v.	-
HEXOBARBITAL	-	0,1 g/kg i.p.	0,1 g/kg i.p.	-	-	-	0,07 g/kg i.v.(sol. 10 %).	-
URETAN + CLORALOZA	-	-	-	-	-	6,5 ml/kg s.c.	-	Anestezul se face la cald din sol.uretan 25 % si sol. claralosa 1 % in parti egale.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 5

Distribuţia t-ului

COEFICIENTUL DE PROBABILITATE P(%) IN CAZUL COMPARARII A DOUA LOTURI

f \ P	10 %	5 %	2 %	1 %	0,1 %
1	6,31	12,7	31,82	63,7	637,0
2	2,92	4,30	6,97	9,92	31,6
3	2,35	3,18	4,54	5,84	12,9
4	2,13	2,78	3,75	4,60	8,61
5	2,01	2,57	3,37	4,03	6,86
6	1,94	2,45	3,14	3,71	5,96
7	1,89	2,36	3,00	3,50	5,40
8	1,86	2,31	2,90	3,36	5,04
9	1,83	2,26	2,82	3,25	4,78
10	1,81	2,23	2,76	3,17	4,59
11	1,80	2,20	2,72	3,11	4,44
12	1,78	2,18	2,68	3,05	4,32
13	1,77	2,16	2,65	3,01	4,22
14	1,76	2,14	2,62	2,98	4,14
15	1,75	2,13	2,60	2,95	4,07
16	1,75	2,12	2,58	2,92	4,01
17	1,74	2,11	2,57	2,90	3,96
18	1,73	2,10	2,55	2,88	3,92
19	1,73	2,09	2,54	2,86	3,88
20	1,73	2,09	2,53	2,85	3,85
22	1,72	2,07	2,51	2,82	3,79
24	1,71	2,06	2,49	2,80	3,74
26	1,71	2,06	2,48	2,78	3,71
28	1,70	2,05	2,47	2,76	3,67
30	1,70	2,04	2,46	2,75	3,65
60	1,67	2,00	2,39	2,66	3,46
∞	1,64	1,96	2,33	2,58	3,29

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Boissier R.J., P.Simon, M.J.Lwoff : Thérapie, 1964, XIX, p.571.
2. Boissier R.J., P.Simon, M.J.Lwoff, F.Giudicelli : Thérapie, 1965, XX, p.895.
3. Dobrescu D., Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea : Lucrări practice de farmacodinamie. I.M.F.Bucuresti, 1978.
4. Dragomir N. : Medicaţia sistemului nervos vegetativ. Editura Medicală, Bucureşti, 1978.
5. Georgescu P., E.Păunescu : Metode biochimice de diagnostic şi cercetare. Editura Medicală, Bucureşti, 1960.
6. Goodman S.L., A.Gilman : The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Edition.Ed.Macmillan Company, New York,1975.
7. Goth A.: Medical Pharmacology. Ed.IX. The C.V.Mosby Comp. Saint Louis, 1978.
8. Manolescu Em. : Farmacologie - lucrări practice. Litografia I.M.F.Bucureşti, 1972.
9. Mihăilescu Maria : Lucrări practice de farmacologie. Litografia I.M.Timişoara, 1973.
10. Moisă Lucia, Margareta Negoiţă, Virginia Bobulescu, M.Pavelescu: Farmacografie şi farmacodinamie - lucrări practice. Litografia I.M.F. Iaşi, 1970.
11. Moisă Lucia : Farmacodinamie, vol.I. Litografia I.M.F. Iaşi, 1975.
12. Mungiu O.C. : Farmacologie medicală. Litografia IMF Iaşi,1977.
13. Mungiu O.C., M.Nechifor, V.Diaconescu : Rev.med.chir.,Iaşi, 1977, nr.2, p.264.
14. Nechifor M., V.Diaconescu, O.C.Mungiu : Rev.med.chir., Iaşi, 1978, nr.1, p.54.
15. Negoiţă Margareta : Elemente de Farmacologie. Litografia IMF Iaşi, 1975.
16. O'Callaghan P.J., St.G.Holtzman : J.Pharm.Exp.Therap.,1975, v.192, nr.3, p.497.
17. Orzalesi G., R.Selleri, O.Caldini : Arzneimittel Forsch.,1977, v.27, nr.5, p.1007.
18. Perry W.L.M. (Ed.) : Pharmacological Experiments on Isolated Preparations.Livingstone LTD, Edinburgh and London, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

19. Popescu C., C.Brăileanu : Indreptar farmaceutic. Editura Medicală Bucureşti, 1976.
20. Rapoport S.M., J.H.Raderecht în Physiologisches chemisches praktikum. Ed.VEB „Volk und Gesundeit", Berlin, 1965.
21. Roxin M., G.M.Plauchitiu : Lucrări practice de farmacologie. Litografia IM Timişoara, 1971.
22. Simon P., J.R.Boissier : Confrontation psychiatriques, 1972, nr.9, p.107.
23. Stroescu V. : Farmacologie. Litografia I.M.F.Bucureşti, 1979.
24. Turner R.A. : Screening Methods in Pharmacology. Academic Press, New York and London, 1965.
25. x x x Farmacopeea română, ediţia IX-a, Editura Medicală,1976. Bucureşti, 1976.
26. x x x Nomenclatorul de medicamente şi produse biologice. Ministerul Sănătăţii, 1979.

ooo OOO ooo